JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 588

MIT 52 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

588. Band

Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingelaufen am 15. April 1954)

Über die Alkaloide aus Calebassen-Curare VIII*)

Zur Struktur von C-Toxiferin II

Von *Theodor Wieland, Helmut Fritz* und *Klaus Hasspacher***)*
(Unter Mitarbeit von *Armin Bauer*)

(Mit 2 Figuren im Text)

Unter den im südamerikanischen Calebassen-Curare vorkommenden drei toxischen Hauptgruppen stellt das in München erstmalig[1]) isolierte „Rotstoff"-Alkaloid, das mit dem Namen C-Toxiferin-II belegt wurde, den Hauptanteil dar. Dasselbe Alkaloid ist später von P. Karrer und H. Schmid mit Calebassin und von uns als C-Strychnotoxin-I***) bezeichnet worden. Da sich seine Gewinnung aus einer vorgereinigten Gesamtalkaloid-Lösung deshalb verhältnismäßig einfach gestaltet, weil sein Pikrat am schwersten löslich ist, gelang es, soviel reines Material zu isolieren, daß mit systematischen Struktur-Untersuchungen begonnen werden konnte. Durch

*) VII. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **580**, 204 (1953).
**) Dissertation Frankfurt (Main) 1954
***) Um die irrtümliche Vorstellung einer Beziehung zum Strychnin nicht aufkommen zu lassen, wollen wir doch den alten Namen beibehalten. Das Isomere Ia[7]) heißt jetzt C-Toxiferin IIi.
[1]) H. Wieland, K. Bähr u. B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. **547**, 156 (1941).

Zuhilfenahme optischer und analytischer Methoden war über den Bau des Alkaloids bisher folgendes sichergestellt: Im Ultravioletten zeigt es zwei deutliche Maxima bei 250 und 300 mμ[2, 3]), wie sie auch in den Spektren von α-Phenyl-β-dimethyl-indolin[4]), Dimethylanilin[5]) und angenähert beim Strychnidin[6]) auftreten. Die Summenformel des Alkaloids, welches als Chlorid nach Lagern an der Luft drei Atome Sauerstoff enthält und beim Trocknen 2 Mole Wasser verliert, wurde zu $C_{20}H_{25}ON_2Cl$ bestimmt[1]). Obwohl sich eine dritte Molekel Wasser auch bei noch so intensiven Trocknungsversuchen nicht entfernen läßt, neigten wir doch dazu, als Grundkörper eine sauerstofffreie Verbindung anzunehmen[7]), der dann die Formel $C_{20}H_{23}N_2Cl$ zuzuschreiben wäre. Allerdings läßt sich auf Grund zahlreicher Analysen ein höherer Wasserstoffgehalt nicht ausschließen. Bei der Dehydrierung in der Schwefelschmelze entstand β-Äthylpyridin, das als Pikrat identifiziert wurde[3]). Außerdem hatten H. Schmid und P. Karrer[8]) mit Platinoxyd in Wasser katalytisch eine Doppelbindung aufhydrieren und ein kristallisiertes Dihydro-Derivat isolieren können. Die Indolin-Natur des C-Toxiferins II wurde durch eine Reihe von Farbreaktionen wahrscheinlich gemacht. So zeigt Strychnidin mit konz. Salpetersäure ebenfalls die typische Rotfärbung, auf Grund derer die hier bearbeitete Alkaloidgruppe als „Rotstoff"-Gruppe bezeichnet wurde. Auch der positive Ausfall der Farbreaktion mit Zimtaldehyd/Salzsäure[9]) weist auf eine Indolstruktur hin. Die Oxydation mit Cerisulfat[2]) oder mit Bichromat in konz. Schwefelsäure[1]), lieferte beide Male rotviolette Färbungen, die über die Annahme eines Indolsystems hinaus auf das Vorliegen einer Carbolinstruktur hinweisen könnten. Beim Strychnidin (Carbazoltyp) bleibt die letztgenannte Farbreaktion aus. Eine starke Stütze für die Zugehörigkeit unseres Giftstoffes zu den Indolalkaloiden bildet unser neuer Befund des Auftretens von Indolkörpern beim alkalischen Hitzeabbau.

Hydrierungsversuche

Da über die Anzahl der Doppelbindungen im C-Toxiferin II keine sicheren Angaben zu finden waren, haben wir es zuerst der quantitativen katalytischen Hydrierung in verschiedenen Lösungsmitteln und mit verschiedenen Katalysatoren unterworfen. Bei den

[2]) Helv. chim. Acta **29**, 1853 (1946).
[3]) H. Wieland, B. Witkop u. K. Bähr, Liebigs Ann. Chem. **558**, 144 (1947).
[4]) B. Witkop, Chem. Ber. **85**, 953 (1952).
[5]) H. Ley u. H. Specker, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 192 (1939).
[6]) V. Prelog u. Szpilfogel, Helv. chim. Acta **28**, 1671 (1945).
[7]) Th. Wieland u. H. Merz, Liebigs Ann. Chem. **580**, 204 (1953).
[8]) H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta **30**, 1162 (1947).
[9]) Th. Wieland u. H. Merz, Chem. Ber. **85**, 731 (1952).

energischsten Bedingungen, mit Platinoxyd in verd. Schwefelsäure, werden 5 Mole Wasserstoff aufgenommen. An dem gebildeten quartären Perhydrosalz ist keine der spezifischen Farbreaktionen mehr festzustellen. Mit Platinoxyd in Eisessig werden in langsamerer Reaktion nur 2 Mole Wasserstoff verbraucht. Das aus solchen Ansätzen kristallisiert erhaltene Tetrahydroprodukt, das mit 20 γ/ 25 g Frosch lähmend wirkt, liefert im wesentlichen dieselben Farbreaktionen wie das unhydrierte Alkaloid. Im Absorptionsverhalten zeigt es gegenüber dem Ausgangsmaterial keinen charakteristischen Unterschied. Auch die Ultrarot-Spektren beider Salze stimmen bis auf kleine Unterschiede miteinander überein. Aus beiden ist als einzig charakteristisch das Vorliegen eines ortho-disubstituierten Benzolkerns (13,4 μ) abzulesen. Letzterer nimmt bei der energischen Hydrierung des Tetrahydro-Salzes noch die berechneten 3 Mole Wasserstoff auf. Die gleichen Resultate wurden sowohl am C-Toxiferin II, als auch am C-Toxiferin IIi erhalten. Bei keinem Hydrierungsversuch, auch nicht mit Natriumamalgam, wurden tertiäre Produkte beobachtet, die sich aus der alkalischen Lösung mit organischen Lösungsmitteln leicht hätten aufnehmen lassen. Somit scheint das Alkaloid einem Emde-Abbau nicht zugänglich.

Ozonisierungsversuche

Durch die Einwirkung von Ozon hofften wir einen Hinweis auf die Lage der Doppelbindungen im C-Toxiferin II zu erlangen. Da von dem Alkaloid nur begrenzte Mengen zur Verfügung standen, mußte man sich vorerst damit begnügen, etwa abgespaltene kleinere Bruchstücke aufzufinden und zu identifizieren. Gleichzeitig wollte man durch Messung des Ozonverbrauchs eine Bestätigung für die bereits festgestellte Zahl der Doppelbindungen erhalten. Zu diesem Zweck wurde eine Apparatur zur Ozonisierung kleinster Mengen aufgebaut, in welcher mit etwa 1 Vol. proz. ozonhaltigem Sauerstoff die Substanzlösung durchperlt wurde. Es zeigte sich, daß in 2-proc. wäßriger Essigsäure C-Toxiferin-II-chlorid bei 0^0 fast quantitativ 5 Mole Ozon aufnimmt. Dabei färbt sich die Lösung tief dunkelrot und hellt sich gegen Ende der Reaktion wieder auf. Erst nach Verbrauch von nahezu der berechneten Menge Ozon zeigt eine nachgeschaltete Kaliumjodid-Stärke-Lösung unverbrauchtes Ozon an. Der mit bemerkenswerter Leichtigkeit hierbei einsetzende Abbau des Benzolrings ließ sich auch durch UV-Spektroskopie nachweisen, da das Endprodukt der Ozonisierung keine charakteristische UV-Absorption mehr besitzt. Zur Isolierung evtl. flüchtiger Spaltprodukte wurde eine Wasserdampfdestillation ausgeführt, wobei Hydrolyse des Ozonids eintrat und deutlicher Geruch nach

Acetaldehyd zu bemerken war. Zur Charakterisierung dieses Spaltstückes trieben wir es aus der erwärmten Lösung in eine Vorlage mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n-HCl über und konnten bald das Ausfallen eines gelben kristallinen Niederschlages beobachten, dessen sichere Identifizierung als Form I des Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazons durch Vergleich seines Ultrarot-Spektrums[10]) mit dem einer authentischen Probe gelang, die wie das fragliche Produkt aus Äthylalkohol umkristallisiert worden war. Aus diesem Befund ergibt sich mit Notwendigkeit, daß im C-Toxiferin II und IIi, die in gleicher Weise mit Ozon reagieren, eine Äthylidenseitenkette vorhanden ist*). Außer Acetaldehyd ließ sich mit Barytlauge Kohlendioxyd in deutlicher Menge nachweisen. Aus der vom Acetaldehyd befreiten schwach essigsauren Lösung ließ sich der größere Teil der gespaltenen Molekel mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin als amorphes Hydrazon ausfällen. Ferner lieferte dieses Bruchstück ein in Wasser relativ schwer lösliches amorphes Pikrat. Neben Carbonyl-funktion und quartärem Stickstoff enthält es noch Carboxylgruppen, die vom Abbau des Benzolringes zurückgeblieben sein dürften.

Oxydationsversuche

Einen weniger energischen Abbau, bei dem der Benzolring erhalten bleibt, konnten wir mit Chlorat/Osmiumtetroxyd durchführen. Bei dieser Reaktion färbte sich der Ansatz intensiv rotbraun. Das Umsetzungprodukt erwies sich im Papierchromatogramm als aus 2 Komponenten bestehend. Beide zeigten kürzere R_f-Werte als das Ausgangsmaterial und dürften als Mono- und Diglykol anzusprechen sein. Sie gaben beide positive Farbreaktionen mit Cerisulfat, aber keine Zimtaldehyd-Reaktion mehr. Ungeachtet dieser Uneinheitlichkeit, haben wir das Glykolgemisch mit Perjodsäure gespalten und dabei ebenfalls Acetaldehyd in einer Menge von etwa 90% als Dinitrophenylhydrazon isoliert. In der wäßrigen Lösung der Glykolspaltung, aus der der Acetaldehyd abgetrieben worden war, wurden Chlorat und Perjodat mit Bisulfit reduziert. Daraufhin konnte nach Verseifen am Rückfluß mit verd. Schwefelsäure ein Destillat gewonnen werden, in welchem sich Ameisensäure nachweisen ließ. Tetrahydro-C-toxiferin II wurde von Chlorat/Osmiumtetroxyd nicht angegriffen, die Lösung blieb völlig farblos. Nach der Glykolspaltung ließ sich mit Pikrinsäure ein in Wasser ziemlich schwer lösliches Salz abscheiden, in welchem das stickstoffhaltige Bruchstück vorlag. Seine Zerlegung

[10]) J. H. Ross, Analytic. Chem. **25**, 1288 (1953).

*) Derselbe Befund konnte auch am Fluorocurin erhoben werden, worüber in einer späteren Mitteilung genauer berichtet wird.

mit Salzsäure unter Ausäthern der Pikrinsäure lieferte ein amorphes Chlorid, das aus Methanol/Äther in einer Ausbeute von etwa 50% erhalten wurde und mit stark saurer Reaktion in Wasser löslich war. Ein zur ersten Orientierung aufgenommenes Ultrarot-Spektrum dieser Substanz zeigt Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Carboxylgruppe und einer Ketogruppe, die sich in einem ungespannten Ring befindet (5,6 μ), wohl an jener Stelle, an der sich ursprünglich die Äthyliden-Seitenkette befand.

Auch mit Perameisensäure ließ sich ein oxydativer Angriff auf das Alkaloid durchführen. Die zunächst rote Lösung war nach 24 Stunden farblos. Perjodsäure-Oxydation führte dann ebenfalls zum Auftreten von Acetaldehyd, wenn auch in geringerer Ausbeute.

Als Produkt der Einwirkung von Salpetersäure auf das Alkaloid konnte man ein gelbgrünes kristallisiertes Dinitroderivat gewinnen, das nach der Analyse zwei Kohlenstoff-Atome weniger als das Ausgangsmaterial enthält. Hierbei scheint also ebenfalls die Seitenkette oxydativ abgesprengt worden zu sein. Daß in dem neuen Derivat sich die Nitrogruppen am Benzolkern befinden, zeigt ein Vergleich seines UV-Spektrums mit dem sehr ähnlichen von 5-Nitro-2-amino-toluol[11]) (Maximum bei 380 mμ in Wasser).

Abbauversuche am quartären Stickstoff

Wie im C-Curarin-I, so liegt auch in den Rotstoffen ein Stickstoffatom im quartären Zustand vor. Die N-Methyl-Bestimmung ergab, daß einer der 4 Substituenten aus einer Methylgruppe besteht. Um die Molekel von dieser Stelle aus einem Abbau zugänglich zu machen, wurde von H. Schmid und P. Karrer[8]) versucht, in der am C-Curarin-I-chlorid bewährten Weise, nämlich durch Erhitzen im Hochvakuum[2]), das dort zum Nor-curarin führte, ein tertiäres Produkt zu erhalten. Dabei trat aber hier eine tiefgreifende Zersetzung ein. Hingegen gelang es in Zürich, in kleiner Menge durch Einwirkung kaltgesättigter Barytlauge und Silberoxyd eine der am C-Curarin-I beschriebenen ditertiären Ätherbase[12]) analoge Verbindung[8]) herzustellen. Diese gab mit Cerisulfat die gleiche Farbreaktion wie das Ausgangs-Alkaloid, aber mit konz. Salpetersäure eine schwache braungrüne Farbreaktion.

Eine weitere erfolgversprechende Entmethylierungsmethode schien uns nun in der Einwirkung von Lithium-aluminium-hydrid vorzuliegen. Nach Kenner und Murray[13]) geht N-Methyl-strychnidinium-methylsulfat durch Reduktion mit diesem Mittel in

[11]) R. A. Morton u. A. McGookin, J. chem. Soc. [London] **1934**, 901.
[12]) H. Wieland u. H. J. Pistor, Liebigs Ann. Chem. **536**, 68 (1938).
[13]) J. chem. Soc. [London] **1950**, 406.

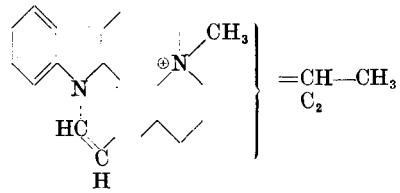
Strychnidin über, wobei die N-Methylgruppe als Methan abgespalten wird. Es wurde deshalb die analoge Reaktion mit unserem Alkaloidchlorid ausgeführt. Danach gelang es, mit über 50-proc. Ausbeute ein Umsetzungsprodukt zu isolieren, das auf Grund seiner Unlöslichkeit in Wasser, Löslichkeit in wäßrigen Säuren und Chloroform zweifellos tertiärer Natur ist. Dies wurde auch durch das papierchromatographische und elektrophoretische[14]) Verhalten bestätigt. In basischen Lösungsmitteln, in welchen das quartäre Ausgangsmaterial nur wenig wandert, läuft die tertiäre Verbindung mit der Lösungsmittelfront. Bei p_H 9 zeigt sie keine Wanderung im elektrischen Feld, während die quartäre Verbindung sich hierbei als Kation bewegt. Die neue Base gibt ebenfalls kräftige Rotviolett-Färbung mit Cerisulfat und eine tiefdunkelviolette Färbung mit Bichromat in konz. Schwefelsäure. Im Gegensatz zur ditertiären Ätherbase gibt sie die Rotstoffreaktion (konz. Salpetersäure) mit derselben Brillanz wie C-Toxiferin II. Damit dürfte gezeigt sein, daß der indolinartig gebaute Teil der Molekel bei diesem Abbau keine Änderung erfahren hat. In der Gegend des ursprünglich quartären Stickstoffs scheint sich allerdings keine einheitliche Entalkylierung abgespielt zu haben. Versuche, durch Remethylierung mit Methyljodid wieder zum Ausgangskörper zu gelangen, haben zwar quartäre Produkte mit den erwarteten Farbreaktionen geliefert, doch ließ das Papierchromatogramm erkennen, daß zumindest nur in geringer Menge das Ausgangsmaterial zurückgebildet worden war. Dies scheint uns nicht unerklärlich, da bei der angestellten Reaktion Ylid-Umlagerungen, wie sie von G. Wittig[15]) auch an Cycloammonium-Verbindungen beschrieben wurden, in verschiedenen Richtungen ablaufen können. Trotzdem war es möglich, an dem tertiären Produkt zu weiteren Aussagen über die Struktur des Alkaloids zu gelangen. Ein in Tetrachlorkohlenstoff gemessenes Ultrarot-Spektrum hat nämlich mit Sicherheit die der NH- oder OH-Gruppe zugehörige Absorptionsbande in der Gegend von 3 μ vermissen lassen. Eine Entscheidung war darüber am quartären Alkaloid nicht zu fällen, da der wohl als Wasser äußerst hartnäckig gebundene Sauerstoff hierbei als OH-Bande in diesem Wellenbereich stark in Erscheinung tritt. Nunmehr kann man mit Sicherheit das Vorliegen einer freien NH-Gruppierung sowohl an der tertiären als auch an der quartären Verbindung ausschließen. Auch die Annahme von der Sauerstofffreiheit des Alkaloids wird durch diesen Befund gestützt, wenn nicht durch das Reagens eine Hydroxylgruppe eliminiert wurde, die sich, z.B. als tert. Carbinol, bisher allen chemischen Nachweisreaktionen entzogen hat.

[14]) Über die Anwendung der Papierelektrophorese auf dem Alkaloidgebiet vgl. Dipl.-Arbeit A. Bauer, Frankfurt-Main 1953.

[15]) Angew. Chem. **63**, 15 (1951).

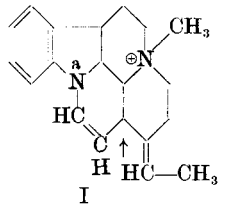
Diskussion der Ergebnisse

Die neu gewonnenen Erkenntnisse lassen sich zusammen mit den wenigen bereits bekannten Tatsachen in folgender Formulierung zum Ausdruck bringen:



Das Indolinsystem, dessen Vorliegen auf Grund der Farbreaktionen und Spektren im UV und IR nicht in Frage gestellt war, ist durch die Auffindung von Indolkörpern bei der Alkalischmelze gesichert. Die Substitution am Stickstoff (a) geht eindeutig aus der Abwesenheit einer NH-Bande im IR-Spektrum des teriären $LiAlH_4$-Abbauproduktes hervor. Die eine der beiden durch Hydrierung aufgefundenen nichtaromatischen Doppelbindungen muß in Vinylstellung zum Stickstoff (a) stehen. Dies folgt aus der Bildung von Ameisensäure nach ihrer oxydativen Sprengung. Die zweite Doppelbindung muß in einer Äthyliden-Seitenkette vorliegen, da ihre oxydative Abspaltung eindeutig Acetaldehyd ergab. Stickstoff (b) gehört einem Sechsring an, welcher zumindest in β-Stellung mit 2 weiteren C-Atomen in Verbindung stehen muß, da bei der Schwefel- und Alkalischmelze β-Äthylpyriden gebildet wird. Für die quartäre Natur des Alkaloids ist eine N-Methylgruppe verantwortlich.

Versucht man all diesen Tatsachen durch eine Strukturformel des C-Toxiferins II gerecht zu werden, so gibt es nicht allzuviele Möglichkeiten, besonders wenn man unter Berücksichtigung einer auch biogenetisch plausiblen Konstitution das Tryptamin als Grundkörper ansieht. Es resultiert dann die folgende uns am wahrscheinlichsten erscheinende Formel I[15a]) für C-Toxiferin II:

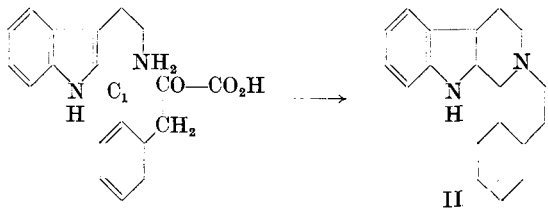


I

[15a]) Nach Messungen der UV-Spektren von Brucidin und Dehydrobrucidin von A. Bertho, H. Walz u. K. H. Loebmann, denen wir für die Übermittlung dieses Ergebnisses sehr danken, übt die in Vinylstellung zum N (a) befindliche Doppelbindung keinen Einfluß auf das Absorptionsverhalten aus.

Diese erfordert allerdings $C_{20}H_{25}N_2Cl$. gegenüber der bisher gebräuchlichen Grundformel $C_{20}N_{23}N_2Cl$. Um dieser alten Bruttoformel gerecht zu werden, müßte im vorgelegten Konstitutionsvorschlag eine weitere C-C-Verknüpfung untergebracht werden, die aber aus sterischen Gründen nicht realisierbar ist (Stuart-Brieglеb-Kalotten). Rechnet man allerdings mit einer oben nicht völlig in Abrede gestellten Hydroxylgruppe, etwa an dem durch ↑ gekennzeichneten tert. C-Atom, so wäre die alte Summenformel $C_{20}H_{25}ON_2Cl$ ($C_{20}H_{23}N_2Cl \cdot H_2O$) nach wie vor zutreffend. Eine strychninartige Verknüpfung der Atome kommt bei der mit Sicherheit bewiesenen Äthyliden-Seitenkette wegen der somit verbleibenden zu geringen Anzahl von C-Atomen (C_{17}) nicht in Frage. Bevor wir zur Annahme recht erzwungener unnatürlicher Ringverknüpfungen schreiten, möchten wir das Formelgerüst I diskutieren.

Durch die Formulierung der Seitenkette in γ-Stellung zum Stickstoff (b) begibt man sich zwar der Möglichkeit, das Auftreten von β-Äthylpyridin bei der Schwefel- und Alkalischmelze auf einfache Weise zu erklären, doch enthält unsere Strukturformel in der β-Stellung des N-haltigen Sechsrings 2 C-Atome, die als Äthylgruppe in Erscheinung treten können, nachdem die γ-ständige Seitenkette einer Abspaltung anheimgefallen ist. Ihre Position trägt der Tatsache Rechnung, daß am Alkaloid kein Emde-Abbau durchführbar ist, der bekanntlich nur bei vinyl- oder allylständiger Doppelbindung zum Stickstoff eintritt. Weiterhin scheint uns die γ-Position auch aus biogenetischen Betrachtungsgründen den Vorzug zu verdienen, da sie auch in den vielleicht verwandten Yohimbe-Alkaloiden substituiert ist. Der in dieser Alkaloidklasse hier angegliederte C_6-Ring mag in einem hypothetischen Vorläufer oder Verwandten des C-Toxiferins II in anderer Annellierung vorliegen, in einem Ringsystem, das man als Isoyohimban (II) bezeichnen könnte. Seine Biogenese aus Tryptamin, Phenylbrenztraubensäure und C_1-Körper, den hypothetischen Bausteinen des Yohimbins, scheint uns durch einen alternativen Zusammenschluß recht einleuchtend zu sein:



II

Durch Aufspaltung von Ring 5 an der bezeichneten Stelle wäre die γ-ständige Seitenkette zu erklären, während die β-ständige durch

Cyclisierung mit dem Indolstickstoff zusammen das neue hier zum Vorschlag gebrachte Ringsystem entstehen ließe.

Die beim C-Toxiferin II beobachtete reversible Rotverschiebung des UV-Spektrums in alkalischer Lösung[16]) läßt sich durch die Beweglichkeit des Wasserstoffes erklären, der sich an der von den beiden Doppelbindungen flankierten Methingruppe befindet. Auch die fehlende Basizität von Stickstoff (a) findet in dessen Phenyl-vinyl-amin-Natur eine Erklärung. Die Ringstruktur des neuen Formelbildes (I) läßt sich am Modell ohne Spannung sterisch verifizieren.

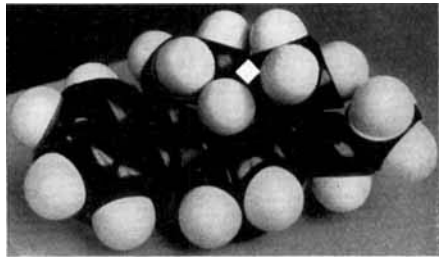


Fig. 1.
Kalottenmodell der Formel I. ◇ = N (b)

Beschreibung der Versuche

I. Hydrierungen

1. Mikrohydrierungen (nach Kuhn-Möller[17])

*C-Toxiferin-II-chlorid**)

a) 1,017 (1,196) mg T.II wurden in 3 ccm n/8-H_2SO_4 mit 10 (13) mg PtO_2 hydriert. Nach etwa 2 Stunden war die Absorption beendet, es wurden 5,10 (5,05) Mole H_2 aufgenommen.

b) 1,032 (1,147) mg T.II wurden mit 10 (14) mg PtO_2 in 3 ccm Eisessig hydriert. Die Gasaufnahme kam nach etwa 2 Stunden zum Stillstand, es waren dann 1,90 (2,05) Mole H_2 addiert worden.

c) 1,053 (1,278) mg T.II wurden mit 10 (13) mg PtO_2 in 3 ccm H_2O hydriert. Konstanz des Gasvolumens trat nach 3 Stunden ein. Die Aufnahme betrug 2,20 (2,15) Mole H_2.

---

[16]) J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser u. P. Karrer, Helv. chim. Acta **36**, 102 (1953).

[17]) R. Kuhn u. E. Möller, Angew. Chem. **47**, 145 (1934).

*) Für alle Versuche wurde ein lufttrockenes Präparat, das 3 Mole H_2O enthielt, verwendet (MG = 380,9 bzw. 382,9). C-Toxiferin-II-chlorid bzw. II i-chlorid wurden im folgenden als T.II und T.II i abgekürzt.

C-Toxiferin-IIi-chlorid

a) 1,550 (1,237) mg T.IIi wurden mit 15 (13) mg PtO_2 in 3 ccm n/8-H_2SO_4 hydriert. Nach etwa 2 Stunden änderte sich das Gasvolumen nicht mehr. Es wurden 4,88 (5,05) Mole H_2 aufgenommen.

b) 0,809 (0,962) mg T.IIi wurden mit 10 (10) mg PtO_2 in 3 ccm Eisessig hydriert. Nach etwa 2 Stunden war die H_2-Aufnahme beendet; sie betrug 1,98 (2,13 Mole).

c) 1,031 (1,127) mg T.IIi wurden mit 10 (13) mg PtO_2 in 3 ccm H_2O hydriert. Das Ende der Aufnahme trat nach etwa 3 Stunden und der Absorption von 2,15 (2,30) Molen H_2 ein.

2. Präparative Hydrierungen

a) 112 mg T.II wurden mit 204 mg PtO_2 in 5 ccm Eisessig unter H_2 geschüttelt. Nach etwa 50 Stunden und einer Aufnahme von 14,5 ccm H_2 kam die Hydrierung zum Stillstand. Die theoretische Aufnahme für 2 Mole H_2 beträgt 14,3 ccm H_2 bei 23° und 735 mm Hg.

b) 122 mg T.IIi wurden mit 222 mg PtO_2 in 5 ccm Eisessig unter H_2 geschüttelt. Nach etwa 50 Stunden und einer Aufnahme von 15,8 ccm H_2 kam die Hydrierung zum Stillstand. Die theoretische Aufnahme für 2 Mole H_2 beträgt 15,9 ccm H_2 bei 23° und 745 mm Hg.

Nach beendeter Hydrierung wurde jeweils der Katalysator abzentrifugiert und der Eisessig i. V. abgedampft. Der Rückstand kristallisierte in beiden Fällen aus Methanol-Äther in Nadeln. Die beiden Tetrahydro-Produkte sind in allen Eigenschaften identisch. Bei der Mikrohydrierung mit PtO_2 in n/8-H_2SO_4 nehmen die beiden Tetrahydro-Produkte noch 3 Mole H_2 auf.

Eigenschaften des Tetrahydro-C-toxiferins II: Toxizität 10—20 γ/25 g Frosch. Die Farbreaktionen mit HNO_3, Cerisulfat und Zimtaldehyd-HCl sowie UV- und IR-Spektrum sind gegenüber dem unhydrierten Alkaloid unverändert.

Eigenschaften des Dekahydro-Produktes: Nach der Mikrohydrierung wurde die Lösung des Perhydroproduktes nach Entfernung des Katalysators mit Wasser auf 25 ccm aufgefüllt und auf ihre Absorption im UV untersucht. Es ist keine charakteristische Bande mehr vorhanden. Auch die Farbreaktionen mit HNO_3, Cerisulfat und Zimtaldehyd-Salzsäure sind verschwunden.

3. Versuche zum Emde-Abbau

a) Katalytische Hydrierung

Das Perhydroprodukt erwies sich bei der Papier-elektrophorese bei p_H 10 durch seine Wanderung zur Kathode als noch quartär.

Nach der Hydrierung in Eisessig zur Tetrahydrostufe (siehe oben) wurden Katalysator und Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst. Er erwies sich papierelektrophoretisch bei p_H 10 ebenfalls als einheitlich quartär. Aus der alkalischen Lösung ließ sich mit Chloroform oder Äther kein Reaktionsprodukt extrahieren.

b) Reduktion mit Natriumamalgam

50 mg T.II (50 mg T.IIi) wurden in 3 ccm 2n-Essigsäure gelöst, mit etwas Natriumacetat versetzt und bei 60° 30 Min. lang mit 2-proc. Natriumamalgam behandelt. Nach Abtrennung des Hg ließ sich der stark alkalischen Lösung mit Chloroform kein tertiäres Produkt entziehen.

N-Methyl-Bestimmung

T.II (382,9) Ber. $NCH_3 = 7{,}58$ Gef. $NCH_3 = 6{,}76$

II. Ozonisierungen

1. 25,5 mg von T.II in 3 ccm 2-proc. Essigsäure gelöst, wurden in einer Glasfritte (Länge 15 cm, Durchm. 1 cm, Fritte G 2) mit 1,1 Vol.-Proc. Ozon enthaltendem Sauerstoff innerhalb von 3 Stunden bei 0° ozonisiert. Die Lösung färbte sich hierbei zuerst langsam intensiv rot, hellte sich aber gegen Ende der Ozonaufnahme wieder nach gelborange auf, wobei dann die Lösung mit Zimtaldehyd-HCl und Cerisulfat keine Farbreaktionen mehr zeigte. Es wurde so lange ozonisiert, bis eine nachgeschaltete KJ-Stärke-Lösung durch den passierenden Gasstrom deutlich gebläut wurde. Bis zu diesem Moment wurden pro Mol der Substanz 4,7 ± 0,4 Mole Ozon aufgenommen. (Für das scharfe Ausfallen der KJ-Stärke-Probe ist die Ozonisierung mit 2—3 Blasen/sec. bei mäßiger Ozonkonzentration Voraussetzung.) Nach der Ozonisierung führte man eine Mikrowasserdampfdestillation aus, wobei das Destillat in einer Vorlage mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung aufgefangen wurde. Es fiel sehr bald ein kristallines Hydrazon aus, welches, aus Äthylalkohol umkristallisiert, sich durch sein IR-Spektrum[10]) als Form I des Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazons identifizieren ließ.

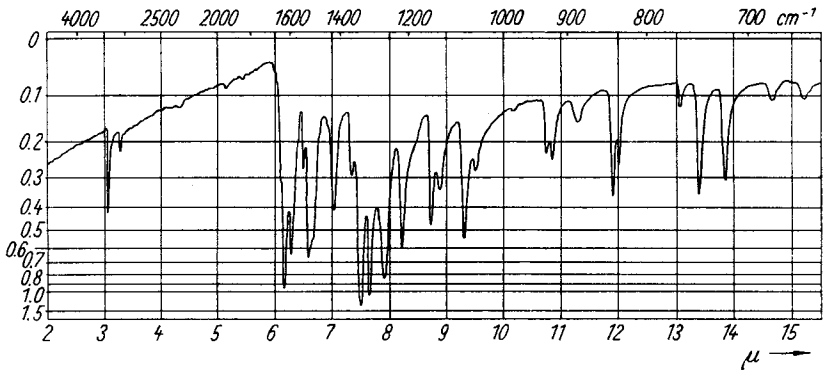


Fig. 2.
IR-Spektrum des Abbaualdehyd-2,4-dinitrophenylhydrazons.

Bei einem zweiten Versuch, bei dem 16 mg des gleichen Alkaloids in analoger Weise ozonisiert wurden, konnten daraus 9,4 mg (61% d. Th.) des Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazons isoliert werden. Zur Analyse kristallisierte man aus Äthylalkohol um.

$C_8H_8O_4N_4$ (224,18)	Ber.	C 42,86	H 3,60	N 24,99
	Gef.	» 43,35	» 3,73	» 25,19

Bei diesem Versuch wurde keine Wasserdampfdestillation ausgeführt, sondern der Aldehyd aus der erwärmten Ozonisierungslösung im langsamen Luftstrom (2—3 Blasen pro sec.) in die wie oben beschickte Vorlage überführt. Erst bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 65° begann die Ausscheidung des gelben Hydrazons. Zur völligen Zersetzung des Ozonids und zur vollständigen Austreibung des Aldehyds erwärmte man das Bad bis auf 95°.

2. 16 mg des Tetrahydroproduktes wurden wie oben beschrieben ozonisiert. Acetaldehyd oder andere flüchtige Bruchstücke konnten nicht nachgewiesen werden. Bis zur deutlichen Bläuung der KJ-Stärke-Lösung wurden pro Mol der Substanz 3,3 ± 0,3 Mole Ozon verbraucht.

3. 30 mg von T.IIi wurden in 3 ccm 2-proc. Essigsäure gelöst und mit 1% Ozon enthaltendem Sauerstoff analog wie oben ozonisiert. Die Färbungen beim Ozondurchgang sind die gleichen wie bei T.II Auch hier konnte Acetaldehyd als Dinitrophenylhydrazon gefaßt werden; Ausbeute 7 mg.

4. Bildung von CO_2 bei der Ozonisierung von T.II und Tetrahydro-T.II

28 mg von T.II wurden wie oben ozonisiert. Nach Aufnahme von 5 Molen Ozon wurde die essigsaure Reaktionslösung im CO_2-freien Stickstoffstrom erwärmt (Wasserbad) und der Stickstoff in Barytlauge eingeleitet. Bald nach dem Durchleiten des inerten Gases fiel in der Vorlage $BaCO_3$ aus, die Hauptmenge aber erst nach Erhitzen des Bades über 60°. Auch das Tetrahydroprodukt lieferte bei dieser Reaktion CO_2.

5. Das nichtflüchtige N-haltige Spaltstück

Aus der vom Acetaldehyd befreiten essigsauren Ozonisierungslösung hinterblieb der Rest der Molekel von T.II nach Abdampfen des Lösungsmittels i. V. als hellbrauner Lack. Dieser war in Wasser spielend löslich und ließ sich mit wäßriger Pikrinsäure-Lösung als amorphes Pikrat und mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung als amorphes Hydrazon fällen. Aus Methanol-Äther konnte der Rückstand umgefällt werden. Das umgefällte fast weiße Produkt reagierte stark sauer. Nach dem Auflösen der Substanz in Methanol und Zugabe ätherischer Diazomethan-Lösung erhielt man nach Abdampfen des Lösungsmittels eine stark basisch reagierende feste Substanz, die sich in eine Hydroxamsäure überführen ließ (Rotviolettfärbung mit $FeCl_3$).

III. Oxydationen

1. Mit OsO_4-$NaClO_3$[18])

18,5 mg T.II (20,0 mg T.IIi) wurden mit 14,5 mg $NaClO_3$ (25 mg) einem Körnchen OsO_4 und 2 ccm H_2O in ein Röhrchen eingeschmolzen und 64 Stunden auf 60—70° erwärmt. Die Lösung färbte sich über rotbraun nach hellbraun. Im Papierchromatogramm (Lösungsmittel B*)) waren die Flecken der Alkaloide verschwunden und es traten beim Besprühen mit Cerisulfat (hellrot bis karmin) zwei kürzer liegende auf, die dem Mono- und Diglykol entsprechen dürften.

2. Glykolspaltung mit HJO_4

Zu der oben erhaltenen Lösung der Glykole wurden 20 mg (25 mg) $HJO_3 \cdot 2H_2O$ gefügt. Ein weißer Niederschlag des Perjodats der quartären Basen ging beim Erwärmen auf 40—50° unter Dunkelviolettfärbung in Lösung, gleichzeitig trat starker Geruch nach Acetaldehyd auf. Dieser wurde durch einen langsamen Luftstrom in eine Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2n-HCl übergetrieben. Man erhielt 8,8 (9,2) mg des Hydrazons entsprechend 78% (75%) d. Th., Schmp. 153°, ohne Depression mit authentischem Material.

$C_8H_8O_4N_4$ (224,18)	Ber.	C 42,86	H 3,60	N 24,99
	Gef.	» 43,21	» 4,01	» 24,60

[18]) K. A. Hofmann Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 3329 (1912); **46**, 1657 (1913).

*) 1800 ccm Methyläthylketon, 90 ccm Cellosolve, 420 ccm Wasser.

Der Abbau-Aldehyd wurde auch als Dimedon-Verbindung gefaßt, die in der Kristallform (rechtwinklige Tafeln) mit der des Acetaldehyds übereinstimmt. Schmp. 141°, beim Mischschmp. keine Depression.

3. Nachweis einer N-Formylgruppe nach der Glykolspaltung

a) Modellversuch: 70 mg Neostrychnin[19]) wurden mit 34 mg $NaClO_3$ und einer Spur OsO_4 in 2 ccm H_2O wie oben oxydiert und mit 40 mg $HJO_4 \cdot 2H_2O$ gespalten. Nach Zusatz einiger Tropfen 2n-H_2SO_4 wurden ClO_3—, JO_3— und JO_4—Ionen mit einigen Tropfen $NaHSO_3$-Lösung reduziert. Dann wurde mit 2 ccm 30-proc. H_2SO_4 4 Stunden am Rückfluß gekocht und die Hälfte der Lösung abdestilliert. Das Destillat wurde neutralisiert und eingeengt. Mit den Farbreaktionen nach Eegriwe[20]) und Krauss-Tampke[21]) ließ sich die gebildete Ameisensäure sehr deutlich nachweisen.

b) 80 mg T.II (T.IIi) wurden mit 45 mg $NaClO_3$ und einer Spur OsO_4 in 2 ccm H_2O wie oben beschrieben oxydiert, mit 100 mg HJO_4 gespalten und vom Acetaldehyd befreit. Dann wurde wieder mit $NaHSO_3$ reduziert und 4 Stunden mit 2 ccm 30-proc. H_2SO_4 am Rückfluß verseift. Im neutralisierten und danach eingeengten Destillat (2 ccm) ließ sich die gebildete Ameisensäure wie oben deutlich nachweisen.

4. Isolierung des N-haltigen Bruchstückes

Nach der Glykolspaltung wurde die braungefärbte Lösung in einen kleinen Überschuß einer gesättigten wäßrigen Pikrinsäure-Lösung getropft. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit gesättigter Pikrinsäure-Lösung gewaschen, dann wurde er in 2n-HCl aufgeschlämmt und die Pikrinsäure mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen i. V. wurde der Rückstand aus Methanol-Äther umgefällt. Ausbeute 50% des eingesetzten Alkaloids. Die Substanz reagiert sauer und zeigt keine Farbreaktionen mit Cerisulfat und Zimtaldehyd-HCl mehr. Im UV besitzt sie eine starke Absorption bei 250 mμ (Benzolring) und eine schwache bei 300 mμ. Im IR zeigt sich die Bande einer Carbonylgruppe im ungespannten Ring (5,6 μ).

5. Oxydation mit Perameisensäure[22])

50 mg T.II (T.IIi) wurden in 1 ccm 99,5-proc. Ameisensäure gelöst und mit einem Gemisch von 1 ccm Ameisensäure und 5 Tropfen 30-proc. H_2O_2 versetzt. Es trat intensive Rotfärbung ein. Nach 24-stündigem Stehen bei 20° war die Lösung wieder farblos. Sie wurde eingedampft, der Rückstand aus Methanol-Äther umgefällt und i. V. über KOH getrocknet. Die Substanz wurde dann in 4 ccm 2n-H_2SO_4 gelöst und zur Verseifung der formylierten Hydroxylgruppen 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Im anschließend gewonnenen Destillat ließ sich Ameisensäure mit den oben beschriebenen Reaktionen nachweisen. Die restliche Lösung wurde mit 60 mg HJO_4 versetzt, worauf Acetaldehyd als 2,4-Dinitrophenylhydrazon in einer Ausbeute von 25—30% gefaßt werden konnte.

6. Nitrierung

100 mg T.II (T.IIi) wurden in 2 ccm Eisessig gelöst und mit 2 ccm Eisessig-HNO_3 konz. (1:1) versetzt. Es trat Rot- und Dunkelgrünfärbung ein. Im Laufe von 2—3 Tagen schieden sich grüngelbe Kristalle ab, die abgesaugt, mit Eisessig,

---

[19]) R. N. Chakravarti u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1947**, 78.
[20]) Z. analyt. Chem. **110**, 24 (1937).
[21]) Chemiker-Ztg. **45**, 521 (1921).
[22]) Zusammenfassung, D. Swern, Chem. Reviews **45**, 1 (1949).

Methanol und Äther gewaschen und i. V. über KOH getrocknet wurden. Ausbeute 30—40% d. Th.

$(C_{18}H_{19}N_4O_5)NO_3 \cdot 2H_2O$ (469,40)

Ber.	C 46,05	H 4,94	N 14,92	O 34,09
Gef.	» 45,30	» 5,04	» 14,65	» 34,9

Die Anwesenheit kernständiger Nitrogruppen läßt sich wie folgt zeigen:

a) Das UV-Spektrum, gemessen in H_2O, ist fast identisch mit dem des 5-Nitro-2-amino-toluols (Maximum bei 380 mμ)[11]).

b) 5 mg des Nitroproduktes wurden in 1 ccm 1n-HCl aufgeschlämmt und unter Schütteln mit einer kleinen Spatelspitze Zinkstaub reduziert. Nach 3 Stunden wurde 1 Tropfen 2n-HCl zugesetzt, gut gekühlt und mit 1 Tropfen $NaNO_2$-Lösung diazotiert. Beim Versetzen mit alkalischer Lösung von β-Naphthol fiel ein blauroter Niederschlag aus.

Das Nitroprodukt ist gut löslich in Dimethylformamid und Ameisensäure, wenig in H_2O und unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Mit HNO_3, Cerisulfat und Zimtaldehyd-HCl treten keine Farbreaktionen mehr auf.

IV. Reduktion mit $LiAlH_4$

149 mg über P_2O_5 bei 40° und 0,01 Torr 48 Stunden getrocknetes, feinst pulverisiertes T.II wurden bei 0° in eine Lösung von 80 mg $LiAlH_4$ in 4 ccm abs. Tetrahydrofuran langsam eingetragen. Nach 30 Min. erhitzte man den Ansatz langsam zum gelinden Sieden, hielt ihn 4 Stunden bei dieser Temperatur und noch 12 Stunden bei Raumtemperatur. Nun wurde die Reaktionslösung vorsichtig auf 8 ccm Eis-Wasser gegossen, mit insgesamt 15 ccm Chloroform das ausgefallene Salz kräftigst durchgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei Raumtemperatur das Chloroform abgedampft. Es hinterblieben 74 mg eines fast weißen amorphen Rohprodukts, welches sich spielend in Chloroform und wäßrigen Säuren löst, mit konz. HNO_3 und Cerisulfat eine intensive Rotviolettfärbung und mit Bichromat in konz. H_2SO_4 eine tiefe Dunkelviolettfärbung gibt. Die neue Substanz schmilzt gegen 165°. In mit Ammoniak behandeltem Lösungsmittel B*) (400 ccm B mit 5 ccm konz. wäßriger Ammoniaklösung durchgeschüttelt; obere Phase benutzt) bewegt sich die tertiäre Base mit der Lösungsmittelfront, während das quartäre Alkaloid einen sehr kleinen R_f-Wert hat. Bei der Papierelektrophorese bleibt das Reduktionsprodukt im Gegensatz zum Ausgangsmaterial, das als Kation wandert, im alkalischen Medium am Start sitzen. Das IR-Spektrum der tertiären Base (gemessen in CCl_4) weist in der Gegend von 3 μ keine NH-Bande auf.

Wir haben der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, aufrichtig für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit durch Beschaffung des Ausgangsmaterials zu danken, sowie den Farbwerken Hoechst, die dem einen von uns (K. H.) eine finanzielle Beihilfe gewährt haben. Die Herren Dr. W. Otting, Heidelberg und Dr. U. Schiedt, Tübingen, haben durch Aufnahme und Diskussion von IR-Spektren wirksame Hilfe geleistet, wofür auch hier bestens gedankt sei. Frau M. Gölz danken wir für ihre tüchtige Mitarbeit.

*) Vgl. S. 12.

Synthesen einiger weiterer S-Acylverbindungen, insbesondere des Glutathions

Von *Theodor Wieland* und *Herbert Köppe* *)

S-Lactylglutathion stellt mit größter Wahrscheinlichkeit das enzymatisch spaltbare Zwischenprodukt der biologischen Glyoxalase-Reaktion dar, das bei Einwirkung von Glyoxalase I aus Hefe auf ein Gemisch von Glutathion und Methylglyoxal entsteht[1]), S-Acetylglutathion wird ebenfalls durch ein Ferment aus Leber hydrolytisch zerlegt[2]). Beide Substanzen sind in unserem Laboratorium synthetisch durch Acylübertragung von der energiereichen Thiophenylverbindung auf Glutathion erhalten worden[3]), außerdem auch S-β-Oxybutyrylglutathion, eine Verbindung, die sich allerdings als biologisch uninteressant erwiesen hat. Da jedoch S-Acylderivaten zelleigener Mercaptane vielleicht weitere bisher noch nicht erkannte Funktionen im Stoffwechsel zukommen, haben wir unsere Methode dazu verwendet, eine Anzahl von neuen Vertretern dieser Verbindungsklasse zu synthetisieren, die zum Teil durch Leberenzyme gespalten werden. Hier soll über die Synthese dieser Verbindungen berichtet werden, und zwar der folgenden: S-Oxyacetyl-(Glykolyl)-, Mandelyl-, β-Alanyl-, d,l-α-Alanyl-, d-Alanyl und l-Alanylglutathion, S-Pyruvyl-glutathion, S-d,l-Alanyl- und S-Lactyl-N-Alanylcystein und S-d,l-Alanyl-pantethein. Zwar konnte keine dieser Verbindungen in kristallisiertem Zustand isoliert, sondern meistens nur mit Aceton als farbloses Pulver gewonnen werden, doch erhielten wir durch papierchromatographische Analyse in jedem Fall den Beweis dafür, daß sich die Verbindung, wenn auch in wechselnder Ausbeute, gebildet hatte, und zusätzlich durch Messung des UV-Absorptionsspektrums sowie durch die verzögerte Nitroprussidreaktion die Bestätigung, daß in unseren Syntheseprodukten die gewünschten Verbindungen vorlagen, so daß diese bei enzymatischen Versuchen, über die in einer ausführlicheren Arbeit gesondert berichtet werden wird, Verwendung finden konnten.

Das bei all diesen Synthesen verwendete Prinzip bestand in der Einwirkung eines Acylthiophenols auf das zu acylierende Mercaptan in wäßrig-pyridinhaltiger Lösung unter N_2 bei Zimmertemperatur, wobei die Übertragung

$$R—CO—SC_6H_5 + HS—R' \rightarrow R—CO—S—R' + HS—C_6H_5$$

*) Diss. H. Köppe, Mainz 1954, D 26.

[1]) E. Racker, J. biol. Chemistry **190**, 685 (1951).

[2]) W. W. Kielley u. L. B. Bradley, J. biol. Chemistry **206**, 327 (1954).

[3]) Th. Wieland u. E. Bokelmann, Angew. Chem. **64**, 59 (1952); Th. Wieland u. H. Köppe, Liebigs Ann. Chem. **581**, 1 (1953).

in kurzer Zeit erfolgte. Ihr Ende ist stets daran zu erkennen, daß die Nitroprussidreaktion einer Probe in verdünnter Sodalösung negativ ausfällt, da Thiophenol hierbei nur eine ganz schwache Hellrot-Färbung liefert.

Zunächst galt unser Bestreben der Darstellung von α-Oxyacylverbindungen des Glutathions, da ja dem bereits bekannten S-Lactylglutathion biologische Bedeutung zukommt. Ebenso wie Methylglyoxal wird auch Phenylglyoxal durch Leberbrei zu Mandelsäure dismutiert[4]), weshalb sich die Postulierung des S-Mandelylglutathions als eines dem Lactylglutathion analogen Zwischenprodukts von selbst aufdrängte. Zu seiner Bereitung konnte man den für die Lactylverbindung beschriebenen Weg verfolgen, d. h. Übertragung des Mandelsäure-Restes aus seinem Thiophenylester auf Glutathion. Bei der Synthese von S-Mandelylthiophenol sind wir aber von dem Vorbild abgewichen, haben also nicht die Diazotierung von S-Phenylglycyl-thiophenol-hydrochlorid versucht, sondern Mandelsäurechlorid mit Thiophenol umgesetzt.

Chloride von α-Oxysäuren gelten als recht schwer erhältliche Verbindungen, da die Reaktion dieser Säuren mit Halogenierungsmitteln nach den üblichen Vorschriften nicht ohne Angriff auf die Oxygruppe vor sich geht. In älteren Patenten[5]) finden sich Hinweise auf die Verwandlung von Oxysäuren in ihre Chloride durch Reaktion der trocknen Na-Salze mit Phosgen im indifferenten Lösungsmittel. Deshalb wurde versucht, auf diesem Weg das Chlorid der Mandelsäure zu erhalten, was dann außer der Notwendigkeit extrem getrockneter Reagenzien keine besonderen Schwierigkeiten bereitete. Das trockene Na-Salz der Mandelsäure reagierte bei Raumtemperatur mit Phosgen in Äther unter Abscheidung von Kochsalz zum Chlorid, das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels in kristalliner Form zurückblieb. Es gab mit Hydroxylamin die entsprechende Hydroxamsäure und setzte sich in Äther in Gegenwart von Pyridin mit Thiophenol glatt zum Thiophenylester um. Diese ölige Substanz wurde nicht weiter gereinigt, sondern sofort mit Glutathion in der angegebenen Weise zur Reaktion gebracht, wonach ein hochprozentiges S-Mandelylglutathion durch Acetonfällung als weißes Pulver abgeschieden werden konnte. Dieses zeigte im Papierchromatogramm nur wenig Verunreinigung mit Glutathion und dessen Disulfid. Hierbei, wie bei allen papierchromatographischen Analysen ähnlicher Gemische, empfahl es sich, durch vorsichtige Oxydation mit alkoholischer Jodlösung vorher nicht in Reaktion getretenes Mercaptan zum Disulfid zu oxydieren,

[4]) H. D. Dakin u. H. W. Dudley, J. biol. Chemistry **14**, 155, 423 (1913); **15**, 463 (1913); **16**, 505 (1914).

[5]) E. Kopetschni u. L. Karczag, DRP 266351, Zusatz DRP 262883, Friedl. Bd. **11**, S. 211 (1915).

welches dann als einzige schwefelhaltige Verunreinigung nahe am Ausgangspunkt zurückblieb. Der Flecken des S-Mandelylglutathions zeigte eine kräftige Ninhydrinreaktion und nach Besprühen mit Nitroprussid-Na-Lösung in Ammoniak-Atmosphäre das verzögerte Auftreten der Rotfärbung. Die Substanz gab positive Hydroxamsäurereaktion und zeigte im UV das charakteristische Maximum einer S-Acylverbindung bei 235 mμ. Durch einen Extrakt aus Säugetierleber wurde es, wie im optischen Test leicht festgestellt werden konnte, rasch gespalten, womit sein Auftreten als Zwischenprodukt bei der Glyoxalase-Reaktion des Phenylglyoxals sehr nahegelegt wird.

Nach diesem Erfolg nahmen wir dann die Synthese von S-Glykolylglutathion nach demselben Prinzip in Angriff. Vorher war von uns versucht worden, durch Diazotierung von Glycylthiophenol die Glykolylverbindung zu erhalten, ähnlich wie uns die Darstellung von Lactylthiophenol aus dessen Alanylverbindung gelungen war.[3]) Nach Reaktion mit Nitrit in salzsaurer Lösung, bei der sich kräftig N_2 entwickelt, wurde zum Zweck der qualitativen Orientierung das entstandene Thiophenylester-Gemisch mit Hydroxylamin in die entsprechenden Hydroxamsäuren verwandelt und papierchromatographisch analysiert. Dabei stellte sich heraus, daß nicht weniger als 5 deutlich erkennbare Hydroxamsäuren entstanden waren, unter denen die Glykolylhydroxamsäure, die dem gewünschten Thiophenylester entsprach, nur in untergeordneter Menge vertreten war. Bei den für seine Reingewinnung zu erwartenden Schwierigkeiten wurde deshalb dieser Syntheseweg bald wieder verlassen. Hingegen brachte auch hier die einfachere Verwendung des Glykolsäurechlorids den Erfolg. Dieses ließ sich aus dem trocknen Na-Salz der Oxysäure mit Phosgen herstellen und mit Thiophenol zu Glykolylthiophenol umsetzen. Beide Derivate gaben mit Hydroxylamin dieselbe, zum Vergleich auch aus dem Ester dargestellte Hydroxamsäure als einziges Produkt. Die Thiophenyl-Verbindung übertrug ihren Acylrest erwartungsgemäß auf die SH-Gruppe des Glutathions.

S-Glykolyl-glutathion erwies sich als ziemlich unbeständige, leicht zersetzliche Verbindung, die papierchromatographisch, durch ihren Umsatz mit Hydroxylamin, durch die verzögerte Nitroprussidreaktion und das UV-Spektrum (λ_{max} 235 mμ) charakterisiert wurde. Durch Messung der Abnahme dieser Absorption gelang es, die Spaltbarkeit durch Leberextrakt im Laboratorium von E. Racker*) als auch bei uns nachzuweisen. Die Frage, ob Glyoxalase II hierbei, wie auch beim oben beschriebenen Mandelylglutathion das hydrolysierende Ferment darstellt, bleibt in biochemischen Versuchen zu entscheiden.

*) Privatmitteilung von Dr. E. Racker, New Haven Conn.

Ermutigt durch die erwähnten Ergebnisse bei der Darstellung von α-Oxysäurechloriden haben wir auch die Synthsee von Lactylthiophenol, dem Milchsäuredonator, bei der Synthese von S-Lactylglutathion[3]) neu bearbeitet. Wie damals erwähnt, stellte die Synthese von reinem Lactylthiophenol eine recht schwierige Aufgabe dar, die nur auf umständlichem Weg gemeistert werden konnte. Es lag deshalb nahe, auch hier das Chlorid der Milchsäure zu verwenden, da für dessen Bereitung nunmehr die Phosgenmethode Erfolg versprach. In der Tat führte die Umsetzung von trocknem Na-Lactat, suspendiert in Äther, mit Phosgen zu einem Chlorid, das sich durch Umsatz mit Hydroxylamin zur entsprechenden Hydroxamsäure analytisch, durch Reaktion mit Thiophenol zum Thiophenylester präparativ als das der Milchsäure erwies. Das daraus erhaltene Lactylthiophenol enthielt keine störenden Verunreinigungen und ließ sich zur Darstellung eines besonders reinen S-Lactylglutathions verwenden.

Nach diesem günstigen Befund haben wir uns auch an die Synthese des S-Pyruvylglutathions herangewagt. Brenztraubensäure als Dehydrierungsprodukt der Milchsäure könnte in Bindung an den Schwefel des Glutathions ein Zwischenprodukt der S-Lactylglutathion-Oxydation darstellen.*) In Befolgung des skizzierten Wegs wurde trocknes Na-pyruvat in Äther unter Kühlung mit Phosgen 12 Stunden gerührt und nach Absaugen vom gebildeten Kochsalz ein stechend riechendes Öl erhalten, das mit Hydroxylamin momentan zu einer papierchromatographisch nachweisbaren Hydroxamsäure reagierte (wahrscheinlich Pyruvylhydroxamsäure, vielleicht aber auch deren Oxim, α-Oximinopropionhydroxamsäure) und mit Thiophenol in Gegenwart von Pyridin ein dunkelgelbes Öl lieferte, das sich durch seine bereitwillige Reaktion mit Hydroxylamin unter Bildung derselben Hydroxamsäure als energiereiche Pyruvylverbindung verriet. Ihre Reaktion mit Glutathion ergab in mäßiger Ausbeute ein stark mit Glutathion verunreinigtes Produkt, das aber mit Deutlichkeit die verzögerte Nitroprussidreaktion erkennen ließ, mit Hydroxylamin die oben erwähnte Hydroxamsäure lieferte und im Papierchromatogramm als neuer ninhydrin-positiver Fleck auftrat. Im UV zeigt die neue Verbindung 2 Maxima bei 240 und 250mμ.

Das bei den bisherigen Synthesen geübte Acylübertragungs-Verfahren läßt sich, wie wir früher zeigen konnten[6]) auch für Aminoacyl-Reste anwenden. So wurden damals mehrere S-Amino-

*) E. Racker hat eine Dehydrierung von enzymatisch gebildetem S-Lactylglutathion durch DPN in Gegenwart eines Hefeferments beobachtet (J. biol. Chemistry **190**, 685 (1951)).

[6]) Th. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. U. Lang u. H. Lau, Liebigs Ann. Chem. **583**, 129 (1953).

acyl-Verbindungen z. B. des N-Acetylcysteamins dadurch erhalten, daß man die Aminoacyl-thiophenol-hydrochloride in Überschuß in wäßriger Lösung mit den zu acylierenden Mercaptanen längere Zeit bei Zimmertemperatur stehen ließ. S-Valyl- und S-Methionylglutathion sind so als Hydrochloride erhalten worden. Vor einer Änderung des schwach-sauren pH-Wertes zum neutralen oder gar alkalischen schreckten wir damals deshalb zurück, weil wir an Aminoacylthiophenolen gegenseitige Aminoacylierung an der NH_2-Gruppe unter alkalischen Bedingungen beobachtet hatten[7]). Beim weiteren Studium der Reaktion lernten wir nun, daß die Übertragung auch von Aminosäure-Resten vom Thiophenol auf die SH-Gruppe eines aliphatischen Mercaptans in Pyridin-gepufferter Lösung um ein Vielfaches rascher verläuft als bei schwach saurem p_H und auch im Vergleich zur Aminolyse so schnell, daß eine gleichzeitig mögliche N-Acylierung auch nicht spurenweise zum Zuge kommt. Damit war jetzt das Rezept gegeben, nach dem auch S-Aminoacyl-Verbindungen leicht dargestellt werden können. Es wurden so zunächst d,l-, d- und l-Alanylglutathion aus den entsprechenden Thiophenylester-hydrochloriden synthetisiert. Arbeitet man hierbei nicht unter strengstem Luftausschluß und nicht mit frisch reduziertem Glutathion, so resultieren, wie in allen beschriebenen Fällen, stets Präparate, die Glutathiondisulfid enthalten. Auch ist es recht schwierig, freies Alanin, das sich durch langsame Abspaltung auch aus trockenen Präparaten bildet, völlig zu entfernen. Man kann aber bei Einhaltung aller Vorsichtsmaßnahmen Präparate gewinnen, die im Papierchromatogramm einheitlich sind. Sie geben starke Ninhydrin-Reaktion, eine nur wenig verzögerte Nitroprussid-Reaktion, mit Hydroxylamin Alaninhydroxamsäure, mit Ammoniak Alaninamid und weisen im UV das bekannte Maximum bei 235 mμ auf. Die d-Verbindung zeigt einen etwas größeren R_f-Wert (0,031) als die l-Verbindung (0,027), was in Anbetracht der hier vorliegenden Diastereomerie verständlich ist. Wie alle von uns untersuchten S-α-Aminoacyl-Verbindungen sind auch diese gegen Alkali labiler als S-Acetyl- oder gar S-Benzoyl-Verbindungen. Durch ein Enzympräparat aus Rinderleber, das starke Glyoxalase-II-Wirkung am S-Lactylglutathion hatte, wurde der Alaninrest bei allen ziemlich rasch abgespalten. Zum Vergleich damit wurde schließlich auch das S-β-Alanylderivat des Glutathions auf analoge Weise dargestellt und mit Aceton als weißes Pulver erhalten, das die gleichen bezeichnenden Reaktionen aufwies. Diese Verbindung, die ebenfalls bei 235 mμ maximal absorbiert, ist gegen Alkali stabiler als das α-Isomere und wird von dem untersuchten Enzympräparat nur ganz langsam angegriffen.

[7]) Th. Wieland u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. **576**, 104 (1952).

Zum Studium der Spezifität des erwähnten Fermentpräparates, über dessen biochemische Seite später berichtet werden soll, haben wir nach derselben Vorschrift noch einige ausgewählte Mercaptane mit verschiedenen Acylgruppen am Schwefel versehen. In glatter Reaktion konnte das kristallisierte Hydrochlorid des Alanyläthylmercaptans aus Alanylchlorid-HCl und Äthylmercaptan erhalten werden. Die Reaktion dieser Verbindung, besser aber von Alanylthiophenol mit Cystein in Pyridin-Wasser lieferte N,S-Dialanylcystein, wobei der stufenweise Verbrauch von 2 Molen des Alanindonators an der Nitroprussidreaktion schön verfolgt werden konnte: Diese Reaktion bleibt bei Zugabe von 1 Mol Alanylthiophenol zum Cystein unvermindert stark erhalten, da zunächst der auf den Cysteinschwefel übertragene Alaninrest sofort auf die räumlich ideal benachbarte Aminogruppe des Cysteins abwandert unter Bildung des Dipeptids N-Alanylcystein. Dieses ist nun in der Lage, mit einem zweiten Mol Alanylthiophenol unter S-Acylierung zu reagieren, wobei sich das Ende der Reaktion am Ausbleiben der direkten Nitroprussidreaktion anzeigt. Durch Umsatz des Dipeptids mit Lactylthiophenol haben wir auch die S-Lactylverbindung des Alanylcysteins dargestellt. Sie hat sich als ungeeignetes Substrat der Glyoxalase II herausgestellt. Schließlich konnte aus Alanylthiophenol und Pantethein eine S-Alanylverbindung des Lactobacillus-bulgaricus-Faktors, wenn auch vorerst in unreiner Form, erhalten werden.

In Tab. 1 sind alle neu synthetisierten S-Acylverbindungen zusammen mit einigen schon früher beschriebenen zusammengestellt. Daneben findet man ihre R_f-Werte sowie die der dem jeweiligen

Tab. 1

Thiol	S-Acylrest	R_f-Werte der S-Acylthiole	R_f-Werte der Hydroxamsäuren	enzymat. Spaltbarkeit
Glutathion	Acetyl	0,22	0,51	+—
»	Oxyacetyl	0,13	0,31	+
»	Mandelyl	0,32	0,62	+
»	d-Lactyl	0,16	0,43	+
»	β-Oxybutyryl	0,18	0,50	+—
»	Pyruvyl	0,15	0,62	+—
»	β-Alanyl	0,02	0,10	+—
»	d,l-Alanyl	0,03	0,12	+
»	d-Alanyl	0,03	0,12	+
»	l-Alanyl	0,03	0,12	+
»	d,l-Valyl	0,10	0,33	+
N-Acetylcysteamin	d,l-Valyl	0,60	0,33	—
N-Alanylcystein	d,l-Alanyl	0,03	0,12	—
»	d-Lactyl	0,31	0,43	—
Pantethein	d,l-Alanyl	0,2	0,12	—

Acylrest entsprechenden Hydroxamsäuren im Papierchromatogramm (sec. Butanol-Ameisensäure-Wasser 75:13:12). In der letzten Spalte sind die Ergebnisse der enzymatischen Spaltungsversuche mit einer Proteinfraktion aus Acetontrockenleber (Pferd, Rind) bei p_H 7,5 angedeutet. Hier bedeutet — kein, + — langsames und + rasches Absinken der durch die S-CO-Gruppe bedingten Absorption bei 235 mμ.

Beschreibung der Versuche

Allgemein gültige Vorschrift zur Ausführung der S-Acylierungsreaktion

Das zu acylierende aliphatische Mercaptan wird in 25-proc.-Pyridin-haltigem Wasser zu einer etwa 5-proc. Lösung unter Durchperlen reinsten Stickstoffs aufgelöst und im Gasstrom mit der nicht zu verdünnten Lösung eines Acylthiophenols in Pyridin bei Zimmertemperatur anteilweise versetzt. Nach jeder Zugabe, gegen Ende der Reaktion einige Minuten danach, entnimmt man einen Tropfen aus dem Ansatz, versetzt mit wenig Nitroprussid-Na-Lösung und einem Tropfen 2n-Sodalösung und beobachtet die Färbung. Wenn diese nicht mehr tiefrot auftritt, engt man im Stickstoffstrom i. V. weitgehend ein, entfernt ölig ausgefallenes Thiophenol und überschüssiges Acylthiophenol durch mehrmaliges Ausäthern und versetzt die klar filtrierte wäßrige konzentrierte Lösung des acylierten Mercaptans mit Aceton, im ganzen mit etwa dem 10-fachen Volumen. Durch fraktionierte Zugabe des Fällungsmittels lassen sich auf diese Weise Präparate verschiedener Reinheit gewinnen, über deren Zusammensetzung das Papierchromatogramm Aufschluß gibt. Die resultierenden farblosen pulvrigen Substanzen werden durch Abzentrifugieren und Waschen mit Aceton und Äther trocken erhalten und im evakuierten Exsiccator über P_2O_5 unter Lichtausschluß aufbewahrt.

Acylthiophenole

Ein Beispiel für die Gewinnung dieser Substanzen nach der „Anhydrid-Methode" ist bei der β-Oxybutyrylverbindung in einer vorangegangenen Mitteilung[3]) angegeben worden. Bei der in der vorliegenden Arbeit gebrauchten Chlorid-Methode wird ganz ähnlich vorgegangen: Das Säurechlorid, in Äther oder Benzol gelöst, versetzt man mit der äquivalenten oder wenig überschüssigen Menge von Thiophenol und gibt dann unter Kühlung einen kleinen Überschuß von Pyridin zu. Nach einigen Stunden wird das Lösungsmittel vollständig i. V. verdampft, der ölige Rückstand mit Petroläther zur Entfernung von Thiophenol mehrmals digeriert, dann mit nicht zu viel Wasser vom Pyridinsalz befreit und anschließend i. V. getrocknet. Die öligen, mit mehr oder weniger an unschädlichem Ballast verunreinigten S-Acyl-Verbindungen sind alle in Pyridin gut löslich und können so bei der eingangs beschriebenen Reaktion Verwendung finden.

Im Falle der Aminoacylverbindungen erhält man die Produkte als kristallisierte Hydrochloride des Aminoacylthiophenols, deren Bereitung in früheren Arbeiten[7]) beschrieben wurde. Außer ihnen haben wir nunmehr die folgenden neu erhalten:

S-β-Alanylthiophenol, HCl (dargestellt von E. Bokelmann)

18 g β-Alaninchlorid-hydrochlorid (Darstellung sie Fußn. [9])) wurden mit 40 g Thiophenol verrührt und 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde überschüssiges Thiophenol durch Waschen mit Äther entfernt, der Rück-

stand in 50 ccm Methanol gelöst und die durch Zentrifugieren geklärte Lösung mit wenig Äther versetzt. Es kristallisieren bald Nadeln vom Schmp. 140°.

$C_9H_{11}ONS \cdot HCl$ (217,71) Ber. C 49,65 H 5,56 N 6,43
Gef. » 49,64 » 5,74 » 6,58

S-l-Alanylthiophenol, HCl

10 g l-Alanin wurden in bekannter Weise ins Hydrochlorid des Chlorids verwandelt. Die entstandenen 13,4 g verrührte man mit 20 g Thiophenol, wobei während einer Stunde alles in Lösung ging. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur war ein großer Teil der Thiophenylverbindung als Hydrochlorid auskristallisiert, beim Versetzen mit der dreifachen Äthermenge erstarrte auch der Sirup. Das abzentrifugierte Rohprodukt wurde noch 3-mal mit Äther gewaschen, in wenig Methanol gelöst und durch vorsichtigen Ätherzusatz zum Kristallisieren gebracht. Man erhielt 11 g farbloser Blättchen, die nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 155—157° schmolzen.

$C_9H_{11}ONS \cdot HCl$ (217,71) Ber. N 6,43 Gef. N 6,53

Der Antipode, *S-d-Alanylthiophenol · HCl* mit denselben Eigenschaften wurde in analoger Weise aus der d-Aminosäure in etwas schlechterer Ausbeute erhalten.

α-Oxysäurechloride

Glykolsäurechlorid. 9,8 g feinst gepulvertes, wasserfreies Na-Glykolat, erhalten aus Na-Methylat und Glykolsäure in Methanol, wurden in 50 ccm abs. Äther suspendiert und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 25 g Phosgen in 20 ccm Äther unter Rühren versetzt. Es wurde dann unter Feuchtigkeitsausschluß noch 24 Stunden weitergerührt und das in feinster Verteilung ausgefallene Kochsalz durch hochtouriges Zentrifugieren abgetrennt. Nach Verdampfen des Äthers i. V. hinterblieb ein schwachgelbes, dickes, stechend riechendes Öl, von dem eine kleine Probe mit Hydroxylamin unter starker Reaktion zur Glykolylhydroxamsäure reagierte.

Milchsäurechlorid. Na-Lactat wurde im Vakuum-Trockenschrank längere Zeit bei 80° über P_2O_5 entwässert, so rasch wie möglich pulverisiert und über P_2O_5 aufbewahrt. 5,6 g des äußerst hygroskopischen Salzes wurden mit abs. Äther überschichtet und wie oben unter Rühren mit Phosgen zur Reaktion gebracht. Die analoge Aufarbeitung lieferte eine klare, stechend riechende Flüssigkeit, die ebenfalls heftig mit Hydroxylamin zu Lactylhydroxamsäure reagierte (im Papierchromatogramm nur ein Fe^{3+}-positiver Fleck) und mit Thiophenol in Gegenwart von Pyridin ein Lactylthiophenol von 85-proc. Reinheit lieferte.

Mandelsäurechlorid. 8,7 g von trockenem feinst gepulvertem Na-Mandelat, erhalten durch Neutralisieren einer methanolischen Mandelsäurelösung mit Na-Methylat und anschließendem Verdampfen, ergaben nach analogem Umsatz mit Phosgen in Äther nach Abzentrifugieren des Kochsalzes und Verdampfen des Lösungsmittels einen farblosen Rückstand, der bald völlig kristallisierte. Ausbeute 7,8 g = 92% d. Th. Schmp 116°. Das Chlorid gab stark positive Hydroxamsäure-Reaktion und setzte sich in Äther + Pyridin mit Thiophenol in der beschriebenen Weise um.

Brenztraubensäurechlorid. Aus trockenem Na-Pyruvat in Äther mit Phosgen wie oben nach 12 Stunden eine gelbe viskose, stechend riechende Flüssigkeit, welche die beschriebenen Eigenschaften des Säurechlorids zeigte (Reaktion mit Hydroxylamin und mit Thiophenol zu einer gelben öligen Flüssigkeit).

S-Acylderivate des Glutathions

Alle im Textteil beschriebenen S-Acylglutathione wurden nach der zu Anfang des Versuchsteils geschilderten allgemeinen Vorschrift dargestellt und durch Acetonfällung als weiße Pulver erhalten, die teilweise mit größeren Mengen an

Glutathion und dessen Disulfid verunreinigt waren. Diese Verunreinigungen lassen sich durch fraktionierte Acetonfällung in ihrer Menge stark reduzieren. Beim S-Glykolylglutathion hat die Acetonfällung nicht zu einem festen Produkt geführt, ein solches wurde aber erhalten, als man die konz. wäßrige Lösung mit Barytwasser genau neutralisierte und dann mit Aceton das flockige Bariumsalz zur Abscheidung brachte. Alle Produkte gaben mit Hydroxylamin nach der folgenden Vorschrift die den S-gebundenen Acylresten entsprechenden Hydroxamsäuren (Papierchromatogramm).

Darstellung der Hydroxamsäuren. Eine kleine Probe der energiereichen Acylverbindungen wird mit einem Pyridin-Wasser-Gemisch, in dem Hydroxylaminhydrochlorid zu etwa 5% gelöst war, kurze Zeit bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann zum kleinen Teil direkt auf das Papier zur Chromatographie aufgetragen und die Hauptmenge mit verd. Salzsäure eben kongosauer gemacht. Beim Versetzen mit einem Tropfen Ferrichloridlösung erfolgt tiefe kirschrote Färbung.

Die S-Acylglutathion-Verbindungen sind in sauerer und neutraler wäßriger Lösung beständig, spalten aber ihren Rest in alkalischer Lösung rasch ab, wobei sich die S-α-Aminoacylderivate als besonders labil erwiesen haben. So geben diese mit Nitroprussid-Na bei Zusatz eines Tropfens verd. NH_3-Lösung sehr rasch Rotfärbung. Im UV absorbieren sie wie die meisten anderen max. bei 235 mμ. Die Ninhydrinreaktion aller beschriebener Glutathionderivate ist stark positiv.

S-Acylderivate des N-Alanylcysteins

N-Alanylcystein. 2,4 g Cystein wurden unter N_2 in einer Mischung aus 20 ccm Wasser und 10 ccm Pyridin aufgelöst und mit einer Lösung von 4,4 g Alanylthiophenol-HCl in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Min. wurde das ölig ausgefallene Thiophenol mit Äther ausgeschüttelt und die filtrierte, wäßrige Lösung mit der 10-fachen Menge Aceton versetzt. Dabei schied sich das Dipeptid zunächst ölig ab und wurde beim Durchkneten mit Aceton pulvrig kristallin. Eine kleine Probe konnte aus wenig abs. Methanol in Kristallen gewonnen werden, doch wurde die Hauptmenge der insgesamt erhaltenen 3,4 g für die nachfolgenden S-Acylierungen verwendet.

N-S-Dialanylcystein. Aus dem Dipeptid mit Alanylthiophenol · HCl nach der beim Glutathion verwendeten allgemeinen Methode. Mit Aceton aus wenig Wasser in fast quantitativer Ausbeute als weißes Pulver zu erhalten, das alle charakteristischen Reaktionen gibt und im UV bei 237 mμ max. absorbiert.

S-Lactyl-N-alanylcystein wurde in analoger Weise aus dem Dipeptid mit Lactylthiophenol ebenfalls als weißes weitgehend einheitliches Pulver dargestellt. Alle einschlägigen Reaktionen bewiesen das Vorliegen dieser S-Acylverbindung.

S-d,l-Alanyl-äthyl-mercaptan-hydrochlorid. 0,7 g Alanylchlorid-hydrochlorid wurden mit 5 g Äthylmercaptan 5 Tage unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Dann hatten sich farblose Kristalle gebildet, die abfiltriert und in wenig Methanol aufgelöst wurden; nach Ätherzugabe erhielt man wohlausgebildete Blättchen vom Schmp. 122°.

$C_5H_{12}OSNCl$ (169,67)	Ber.	C 35,4	H 7,07	N 8,2
	Gef.	» 35,28	» 7,21	» 8,36

Für die Ausführung der Mikroanalysen sind wir Herrn W. Lüttgens, Mainz, für die der optischen Spaltteste Frau M. Gölz, Frankfurt, zu Dank verpflichtet. Herr H. Köppe erhielt bei der Ausführung dieser Arbeit eine finanzielle Unterstützung durch die Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh., für die hier ebenfalls bestens gedankt sei, wie auch dem „Fonds der Chemie", der durch Bereitstellung von Mitteln die Beschaffung des Thiophenols und Glutathions ermöglicht hat.

N-Substituierte Amide der phosphorigen und Phosphorsäure und deren Reaktion mit Carbonsäuren

Von *Stefan Goldschmidt* und *Fritz Obermeier*

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München)

(Eingegangen am 17. April 1954)

Einige N-substituierte Amidoderivate der phosphorigen Säure lassen sich mit Carbonsäuren zu Säureamiden umsetzen. So reagieren z. B. sog. Phosphorazoverbindungen, die aus Phosphortrichlorid und primären Aminen entstehen, mit Carbonsäuren unter Bildung substituierter Säureamide (1), wie A. Grimmel u. Mitarbeiter gezeigt haben[1]). Auch Amide der Diester der phosphorigen Säure lassen sich in analoger Weise (2) umsetzen[2]).

(1) $R—NH—P{\rightarrow}N—R + 2\,R'COOH \longrightarrow 2\,R—NH—CO—R' + (HPO_2)_x$

(2) $(RO)_2P—NH—R' + R''COOH \longrightarrow R'NH—COR'' + (RO)_2POH$

Ersetzt man die Carbonsäure durch eine Acylaminosäure, bzw. ein Acylpeptid und die Gruppe NHR durch einen Aminosäureester-Rest, so lassen sich auf die gleichen Reaktionen meist mit beachtlicher Ausbeute verlaufende Peptid-Synthesen begründen[3]).

Es war kaum anzunehmen, daß Reaktionen der oben angeführten Art auf die beiden angeführten Beispiele von Derivaten der phosphorigen Säure beschränkt sind. Wir stellten uns daher die Aufgabe, zu untersuchen, inwieweit substituierte Amide der phosphorigen Säure und der Phosphorsäure mit Carbonsäuren reagieren. Um diese Absicht verwirklichen zu können, war es nötig, die verschiedensten Phosphor-Stickstoff-Verbindungen herzustellen. Wir haben uns dabei meist alter Vorschriften von Michaelis bedienen können, in einigen Fällen haben wir neuere Vorschriften benützt, einige Verbindungen wurden im Verlauf der vorliegenden Arbeit von uns erstmalig dargestellt.

---

[1]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 539 (1946); E. P. 610952.

[2]) R. W. Young u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **73**, 501 (1951).

[3]) St. Goldschmidt, Angew. Chem. **62**, 538 (1950). — St. Goldschmidt u. H. Lautenschlager, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 (1953). — Verwendung von Tetraäthylpyrophosphit für den gleichen Zweck s. G. W. Anderson u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **74**, 5309 (1952).

A. Umsetzungen von N-substituierten Amiden der phosphorigen Säure.

Wie aus den folgenden Ausführungen hervorgeht, zeichnen sich alle Amidoderivate der phosphorigen Säure durch große Reaktionsfähigkeit gegenüber Carbonsäuren aus. So setzten sich Phosphorazoester (I), die durch Ersatz des Chloratoms der Phosphorazochloride durch eine Alkoxyl-, bzw. Aroxylgruppe entstehen, mit Carbonsäuren, z. B. Benzoesäure, in sehr guter Ausbeute zum entsprechenden Säureamid um (3), wie zuerst am Beispiel des Phenylimidophosphorigsäurephenylesters[4]) (I, R = R′ = C_6H_5) festgestellt wurde (Ausb. 85% Benzanilid)[5]).

(3) $R{-}N{\leftarrow}PCl + NaOR' \longrightarrow \underset{\text{I}}{RN{\leftarrow}POR'} + NaCl$

$$I + R''COOH \longrightarrow RNHCOR'' + (O{\leftarrow}POR')_x$$

(3a) $Cl_2POR' + 3\,RNH_2 \longrightarrow I + 2\,RNH_2 \cdot HCl$

Die Reaktionsfolge (3) läßt sich auch vorteilhaft zur Peptid-Synthese verwenden, wenn man anstatt eines Amins einen Aminosäureester (RNH_2) und an Stelle der Carbonsäure eine Acyl-aminocarbonsäure oder ein Acylpeptid verwendet. Die Darstellung des N-substituierten Iminophosphorigsäureesters (I) erfolgt dabei zweckmäßig entsprechend Gleichung (3a) durch Umsatz eines Dichlorphosphorigsäureesters mit 3 Mol Aminosäureester in Toluol oder Dioxan. Wenn auch das Produkt (I) nicht isoliert wurde, so erscheint doch durch den weiteren Reaktionsverlauf sein intermediäres Auftreten gesichert, wie sich aus folgenden Peptid-Synthesen (Tab. 1) ergibt, die unter Verwendung von Phenyl- oder Äthylestern der dichlorphosphorigen Säure ausgeführt wurden.

Tab. 1. (Molverhältnis A:B = 3:1)

A Aminosäureester	B Acylaminosäure	Acylpeptidester von	Ausb. %
Phenylalanin	Cbzo-glycin	Glycyl-phenyl-alanin	88,5
C-Phenylglycin	Cbzo-glycin	Glycyl-C-phenyl-glycin	93
Glycin	Cbzo-C-phenyl-glycin	C-phenylglycyl-glycin	87,5
Glycin	Cbzo-glycin	Glycylglycin	66,5
Anilin	Benzoesäure	Benzanilid	85

*) Cbzo = Carbobenzoxy

[4]) A. Michaelis u. G. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 495 (1884).

[5]) Der polymere Metaphosphorigsäurephenylester wurde nicht näher untersucht.

Etwas anders verläuft die Umsetzung eines Dichlorphosphorigsäureesters mit Aminen, bzw. Aminosäureestern, wenn man 1 Mol Ester mit 4 Mol Amin zur Reaktion bringt. Man kann dann die Bildung eines Diamidophosphorigsäureesters (II) erwarten. Daß die Umsetzung wirklich so verläuft, könnte man daraus folgern, daß die vermutliche Zwischenverbindung (II ?) mit 2 Molekülen einer Carbonsäure, bzw. Acylaminosäure in sehr guter Ausbeute reagiert (4).

(4) $Cl_2POR' + 4RNH_2 \longrightarrow \underset{II}{(RNH_2)POR'} + 2RNH_2 \cdot HCl$

$II + 2R''COOH \longrightarrow 2R''CONHR + [R'O\overset{H}{\underset{O}{P}}O]H$

(4a) $II \longrightarrow RN{\leftarrow}\underset{III}{P}{-}NHR + R'OH$

$III + 2R''COOH \longrightarrow 2R''CONHR + (HPO_2)_x$

[$R' = C_6H_5$; $R = C_6H_5$,; $R''' \cdot CH \cdot CO_2C_2H_5$; $R'' = C_6H_5$; Ra $CH \cdot NHac$]

Es gibt jedoch schwerwiegende Argumente, die einen anderen Reaktionsverlauf nahelegen. Einmal ist es trotz wiederholter Versuche nie gelungen, den Monoester der phosphorigen Säure nachzuweisen, vielmehr wurde stets phosphorige Säure und Phenol erhalten. Dann entstand bei der vorsichtigen Behandlung der öligen Zwischenverbindung II oder III ($R{=}C_6H_5$) mit Wasser ein kristalliner Körper, der sich als identisch mit dem von Michaelis bereits erwähnten und von A. W. Grimmel und Mitarb.[1]) isolierten sogenannten Hydrat des Phosphorazobenzols erwies, das zweifellos als Dianilidophosphorige Säure (IV, bzw. IVa) zu formulieren ist. Mit Carbonsäuren, z. B. Benzoesäure, setzt sich die dianilidophosphorige Säure glatt zum entsprechenden Säureamid (82%) um, wie die Phosphorazoverbindung (III), aus der sie entstanden ist.

(5) III $\xrightarrow{H_2O}$ $\underset{IV}{\overset{RNH}{\overset{RNH}{P(=O)H}}}$ oder $\underset{IVa}{\overset{RNH}{\overset{RNH}{P}}OH}$ $\xrightarrow{2R''CO_2H}$ $2RNHCOR'' + H_3PO_3$

Hieraus folgt, daß die Zwischenverbindung (II) sofort unter Abspaltung von ROH in eine Phosphorazoverbindung (III) übergeht, die dann in bekannter Weise mit Carbonsäuren usw. reagiert (4a).

Die dargestellten Säureamide und Peptide sind in der Tab. II zusammengestellt.

Tab. 2. A:B = 4:2

A Aminosäureester (Amin)	B Acylaminosäure (Carbonsäure)	Acyl-Peptidester (Säureamid)	Ausb. %
Glycin	Cbzo-glycin	Cbzo-diglycin	82
Glycin	Phenacetyl-glycin	Phenacetyl-diglycin	91
Glycin	Benzoyl-glycin	Benzoyl-diglycin	96
Glycin	Benzoyl-diglycin	Benzoyl-triglycin	95
Glycin	Phthalyl-glycin	Phthalyl-diglycin	78
Diglycin	Benzoyl-glycin	Benzoyl-triglycin	90
Anilin	Benzoesäure	Benzanilid	92

Sekundäre Amine liefern mit Phosphortrichlorid ebenso wie primäre Amine verschiedenartige Reaktionsprodukte je nach dem Verhältnis des Trichlorids zum Amin, z. B. entstehen bei der Umsetzung von 1 Mol Säurechlorid mit 6 Mol sekundärem Amin Triamidophosphine, ein Verbindungstyp, der bei der Reaktion primärer Amine nicht sicher nachgewiesen ist[6]). Auch hier, z. B. aus dem Tris-N-piperidinophosphin entstehen durch Umsetzung

(6) $PCl_3 + 6$ $\longrightarrow \underset{\text{IVb}}{P(NC_5H_{10})_3} + 3\,C_5H_{10}N \cdot HCl$

$$\text{IVb} + 3\,RCO_2H \longrightarrow 3\,RCONC_5H_{10} + H_3PO_3$$

[R = $C_6H_5CH{=}CH\cdot$, $CbzoNHCH_2\cdot$]

mit Carbonsäuren Säureamide (6). So haben wir durch Umsatz des Trispiperidinophosphins mit Zimtsäure N-Cinnamoylpiperidin (87%), mit Cbzo-glycin Cbzo-glycyl-piperidid (85%) dargestellt.

B. Umsetzungen von N-substituierten Amiden der Phosphorsäure

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, zeichnen sich alle untersuchten N-substituierten Amide der phosphorigen Säure durch leichte Umsetzbarkeit mit Carbonsäuren aus (siedendes Toluol oder Dioxan). Uns interessierte nunmehr, inwieweit entsprechende Derivate der Phosphorsäure zu analogen Umsetzungen mit Carbonsäuren fähig sind.

Zunächst setzten wir Dichlorphosphorsäurephenylester mit 4 Mol Anilin und nachfolgend mit Benzoesäure um. Das Ergebnis dieser Versuche war aber zunächst wenig übersichtlich und abhängig

[6]) Vgl. hierzu A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. **326**, 150 (1903).

von den Reaktionsbedingungen[7]). Arbeitet man bei höherer Temperatur und mit längerer Reaktionszeit, so erfolgt die Primärreaktion ausschließlich unter Bildung von Dianilidophosphorsäure-phenylester (7). Kocht man diesen in Toluollösung mit Benzoesäure, so tritt eine Umsetzung zum Benzanilid nicht ein[8]).

Setzt man Dichlorphosphorsäure-phenylester nur mit 2 Mol Amin, z. B. Anilin, in der Kälte um, so entsteht[7]) Anilido-chlorphosphorsäure-phenylester (VI), der durch Natronlauge zum Anilido-

(7) $Cl_2PO(OC_6H_5) + 4\,C_6H_5NH_2 \longrightarrow (C_6H_5NH)_2PO(OC_6H_5) + 2\,C_6H_5NH_2 \cdot HCl$
V

(8) $V + 2\,C_6H_5NH_2 \longrightarrow (C_6H_5NH)ClPO(OC_6H_5)$
VI

$VI + NaOH \longrightarrow (C_6H_5NH)HOPO(OC_6H_5)$
VII

phosphorsäure-monophenylester (VII) verseift wird. Kocht man (VII) mit Carbonsäuren in Toluol, so tritt eine mit sehr guter Ausbeute (85—95%) verlaufende Bildung des entsprechenden Säureanilids ein. Die Verwendung dieser Reaktionsfolge (8) zur Peptid-Synthese war nicht möglich, da die Darstellung von N-(Aminosäureester)-phosphorsäuremonoestern erhebliche Schwierigkeiten bot. So versuchten wir z. B., die gewünschte Estersäure CO_2R durch Abhydrieren der Benzylgruppe aus dem N-[C-Phenylglycinmethylester]-phosphorsäure-phenyl-benzylester[9]) herzustellen (9). Diese Reaktion aber ließ sich nicht bewerkstelligen.

(9) $RNHPO(OC_6H_5)(OCH_2C_6H_5) \xrightarrow{Pd,\,H_2} RNHPO(OH)(OC_6H_5)$
$[R = C_6H_5 \cdot CH \cdot CO_2CH_3]$

N-substituierte Diamidophosphorsäuren (IX) sind durch Verseifung der entsprechenden Monochloride (VIII) leicht zugänglich. Mit Carbonsäuren reagieren sie jedoch nur mit einer der beiden RNH-Gruppen in siedendem Toluol zum Säureamid (10); daneben

(10) $(RNH)_2PO(Cl) \xrightarrow{OH'} (RNH)_2PO(OH) \xrightarrow{R'CO_2H} RNHCOR' + RNH_2 \cdot HPO_3$
VIII IX

$[R' = C_6H_5\cdot,\ CbzoNH \cdot CH_2\cdot;\ RNH = C_6H_5NCH_3,\ R = C_6H_5\cdot]$

[7]) Näheres s. Dissertation F. Obermeier, Techn. Hochschule München 1953.
[8]) Unter anderen Bedingungen erfolgt eine Bildung von Säureamid, Erklärung s. Obermeier l. c.
[9]) Darst. von $C_6H_5NHP(O)(OC_6H_5)(OCH_2C_6H_5)$ vgl. F. R. Atherton u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] **1945**, 382.

entsteht an Stelle der zu erwartenden substituierten Amidophosphorsäure nur das Aminsalz der Metaphosphorsäure. Benzanilid (Ausb. 80—90%), Cbzo-Glycinanilid (Ausb. 99,5%). Die Reaktionsfolge (9) läßt sich auch durchführen, wenn die Gruppe RNH (prim. Amin) durch die Gruppe R_1R_2N (sec. Amin) ersetzt ist.

Die Erfahrungen, die bei der Umsetzung der Diamidophosphorsäuren (IX) gemacht wurden, bestimmten uns, monosubstituierte N-Amidophosphorsäuren $RNHPO(OH)_2$ und ihre Umsetzung mit Carbonsäuren zu untersuchen. In der älteren Literatur[10]) sind einige Beispiele derartiger Verbindungen beschrieben. Auf Grund der Untersuchungen von K. Rorig[11]) sowie auf Grund eigener Erfahrungen (N-Bestimmungen) handelt es sich hier jedoch um Körper, bei denen eine OH-Gruppe der Phosphorsäure durch eine NH_2-Gruppe ersetzt ist (RNH $PO(NH_2)$ OH).

In jüngster Zeit hat jedoch H. G. Cook[12]) eine Anilidophosphorsäure beschrieben, die aus dem Anilidophosphorsäuredibenzylester durch Abhydrierung der zwei Benzylreste in Form eines kristallisierten Niederschlags entsteht. Der Konstitutionsbeweis gründet sich darauf, daß das Hydrierungsprodukt durch Lösen in Lauge und Umsatz mit Silbernitrat in das Disilbersalz der Anilidophosphorsäure übergeführt werden soll (Ag-Bestimmung). Die Untersuchung der vermeintlichen Anilidophosphorsäure hat jedoch ergeben, daß in ihr das Anilinsalz der Monoanilidophosphorsäure der Zusammensetzung $C_{12}H_{15}O_3N_2P = [C_6H_5NHPO(OH)_2 \cdot H_2NC_3H_5]$ vorliegt, das sich mit Natronlauge wie eine zweibasische Säure unter Abspaltung von Anilin titrieren läßt. Offenbar zerfallen also zwei Moleküle sicher primär entstehender Anilidophosphorsäure sofort in folgender Weise (11):

(11) $2\ C_6H_5NHPO(OH)_2 \longrightarrow C_6H_5NHPO(OH)_2 \cdot H_2NC_6H_5 + (HPO_3)_x$

Wir haben die Abhydrierung der zwei Benzylgruppen noch an einigen anderen Beispielen von N-substituierten Monoamidophosphorsäuren untersucht. Sie verläuft offenbar in völlig analoger Weise unter Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff, nur zeigen die Aminsalze der entstandenen Hydrierungsprodukte nicht die Unlöslichkeit und das gute Kristallisationsvermögen des ersten Beispiels. Ferner haben wir noch versucht, das Anilinsalz der

---

[10]) R = p-ClC_6H_4 T. Otto, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 616 (1885). — R = p-BrC_6H_4 A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. **326**, 231. —R = 2,4-$Cl_2C_6H_3$. ib. 228. — R = 2,4—$Br_2C_6H_3$. ib. 238.

[11]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 3561 (1949).

[12]) J. chem. Soc. [London] **1949**, 2925.

Anilidophosphorsäure mit Benzoesäure in siedendem Toluol umzusetzen, die Benzoesäure trat jedoch nicht in Reaktion[13]).

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, daß Amidderivate der phosphorigen Säure stets leicht mit Carbonsäuren oder substituierten Carbonsäuren unter Bildung von Säureamiden reagieren. Analoge Derivate der Phosphorsäure können ebenfalls, wenn auch zuweilen schwieriger, mit Carbonsäuren in Reaktion treten. So setzen sich neutrale substituierte Ester-amide der Phosphorsäure nur unter sehr energischen Bedingungen, d. h. in der Schmelze, im gewünschten Sinne um, während substituierte Amidophosphorsäuren oder deren saure Ester unter den gleichen Bedingungen zur Reaktion zu bringen sind wie die Derivate der phosphorigen Säure. Dies zeigt folgende Zusammenstellung (Tab. III).

Tab. 3

Phosphorsäure-Derivat (R = C_6H_5)	Schmelze	sied. Toluol	%Ausbeute an Benzanilid
$(RNH)_2PO(OC_2H_5)$	200°+		71
$RNH—PO(OC_6H_5)_2$	200°+		76
$(RNH)_3PO$[14])	220°+		86,7
$RNH—PO(OH)(OC_2H_5)$		+	
$(RNH)_2POH$		+	86
$(RNH)_2POH$ a)		+	100 b)
$R(CH_3)N—PO(OH)(NH_2)$		+	90 c)

a) umgesetzt mit Cbzo-$NHCH_2CO_2H$, b) Cbzo-glycin-anilid; c) N-Methylbenzanilid

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zur Durchführung der vorliegenden Arbeit. Herrn Dr. H. Lautenschlager danken wir für seine Mithilfe bei der Niederschrift der Veröffentlichung.

Beschreibung der Versuche*)

A. N-substituierte Amide der phosphorigen Säure und ihre Umsetzung mit Carbonsäuren.

I. Umsetzung von Phosphorigsäure-phenylester-phenylimid mit Benzoesäure

2,15 g Phosphorigsäure-phenylester-phenylimid[15]) wurden mit 1,22 g Benzoesäure in 30 ccm abs. Toluol zum Sieden erhitzt, wobei sich die Lösung nach einiger Zeit trübte. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel i. V. abgedampft

[13]) Es ist daher durchaus verständlich, daß z. B. in der Dianilidophosphorsäure nur eine der beiden Anilidogruppen zur Säureamidbildung Verwendung findet.

[14]) Substituierte Trisamide der Phosphorsäure lassen sich bei Verwendung primärer Amine aus Phosphoroxychlorid darstellen, im Gegensatz zu den Trisaminophosphinen, die nur bei Verwendung sec. Amine bekannt sind.

*) Alle Schmelzpunkte unkorrigiert; das erhaltene Benzanilid wurde jeweils durch Mischschmp. mit auf anderem Wege erhaltenem Material identifiziert.

[15]) H. Michaelis u. G. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 495 (1894).

und der Rückstand mit 10-proc. Sodalösung bei bleibender alkalischer Reaktion digeriert. 1,8 g rohes Benzanilid (91% d. Th.) blieb ungelöst, Schmp. 161° nach Umkristallisieren aus Toluol.

Nachweis des Phenols. Die Sodalösung wurde auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen. Dann wurde filtriert und CO_2 in das Filtrat eingeleitet. Schließlich wurde ausgeäthert, der Äther verdampft, der Rückstand in viel Wasser aufgenommen und das Phenol mit Bromwasser in Tribromphenol übergeführt. Schmp. 95°.

Nachweis der phosphorigen Säure. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde neutralisiert, filtriert und mit einer heiß gesättigten Sublimatlösung einige Minuten erhitzt. Die zunächst entstandene weiße Fällung von Kalomel ging schließlich in graues Quecksilber über. (Charakteristisch für phosphorige Säure.)

II. Umsetzung des Reaktionsproduktes von 3 Mol Amin und Dichlorphosphorigsäureestern mit Carbonsäuren

1. Cbzo-glycyl-dl-phenylalaninäthylester

In eine Lösung von 11,6 g dl-Phenylalaninäthylester (0,06 Mol) in 200 ccm abs. Toluol wurden 3,0 g Dichlorphosphorigsäureäthylester[16]) (0,02 Mol) in 50 ccm abs. Toluol unter Eiskühlung eingetropft. Nach Animpfen und Kühlung mit Eis kristallisierten 7,5 g dl-Phenylalaninester-hydrochlorid (82% d. Th.), die abgesaugt wurden. Das Filtrat wurde mit 4,18 g Cbzo-glycin (0,02 Mol) eine Stunde gekocht, wobei sich die Lösung unter Gelbfärbung trübte. Nach Abdestillieren des Toluols i. V. erhielt man ein hellgelbes, nicht kristallisierendes Öl, das mit 50 ccm 10-proc. Sodalösung digeriert und dann 2-mal mit je 50 ccm Äther ausgezogen wurde. Aus dem Extrakt schied sich schnell eine kristallisierte Masse aus, die nach Kühlung mit Eis abgesaugt wurde. Aus der Mutterlauge wurde nach Einengen und Versetzen mit Petroläther eine weitere Fraktion erhalten. Ausb. insgesamt 6,8 g (88,5% d. Th.). Aus Methanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 91° übereinstimmend mit den Angaben der Literatur[17]).

Cbzo-glycyl-dl-phenylalanin. Aus dem Dipeptidester durch Verseifen[17]). Ausb. 88,6% d. Th., farblose Prismen vom Schmp. 161° (Lit. 161°).

$C_{18}H_{19}O_5N_2$	Ber.	C 64,05	H 5,70	N 7,87	Äquiv.Gew. 356,4
	Gef.	» 63,73	» 5,73	» 8,08	» 356,3

2. Cbzo-glycyl-C-phenylglycinmethylester

Aus 5 g C-Phenylglycinmethylester (0,03 Mol), 1,95 g Dichlorphosphorigsäurephenylester (0,01 Mol) und 2,09 g Cbzo-glycin (0,01 Mol) wie oben 3,3 g Dipeptidester (93% d. Th.). Farblose Nadeln (vom Schmp. 106—107°) aus Methanol/Wasser[17]).

3. Cbzo-glycyl-C-phenylglycinäthylester

Darstellung wie unter 2. Ausb. 81% d. Th. Farblose Nadeln aus Alkohol/Wasser vom Schmp. 90—91°.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$ Ber. N 7,51 Gef. N 7,47

---

[16]) R. Anschütz u. W. O. Emery, Liebigs Ann. Chem. **239**, 310 (1887).
[17]) St. Goldschmidt u. M. Wick, Liebigs Ann. Chem. **575**, 228 (1952).

4. Cbzo-C-phenylglycyl-glycinäthylester

Darstellung wie unter 1 aus 3,1 g Glycinäthylester, 2,0 g Dichlorphosphorigsäurephenylester und 2,9 g Cbzo-C-phenylglycin. Ausb. 3,1 g (87,4% d. Th.) Dipeptidester. Farblose Nadeln aus Methanol/Wasser vom Schmp. 144°. Mischschmp. mit authentischem Präparat[17]) unverändert.

5. Cbzo-glycyl-glycinäthylester

Aus 28,5 g Glycinäthylester, 18 g Dichlorphosphorigsäurephenylester und 19,3 g Cbzo-glycin wurden wie unter 1) 18 g (66,5% d. Th.) Peptidester erhalten. Farblose Blättchen aus Wasser vom Schmp. 82°[17]).

6. Benzanilid

Darstellung aus 5,6 g Anilin, 3,9 g Dichlorphosphorigsäure-phenylester und 2,45 g Benzoesäure wie unter 1) Ausb. 3,25 g (85% d. Th.). Nadeln aus Toluol vom Schmp. 161°.

III. Umsetzung des Reaktionsproduktes von 4 Mol Amin und Dichlorphosphorigsäurephenylester mit Carbonsäuren

1. Benzanilid

9,3 g Anilin (0,1 Mol) in 90 ccm abs. Toluol wurden mit 4,85 g Dichlorphosphorigsäurephenylester (0,025 Mol) in 10 ccm Toluol auf einmal versetzt. Unter beträchtlicher Wärmeentwicklung schied sich Anilin-HCl ab. Nach $^1/_4$-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde von 6,1 g (87% d. Th.) Anilin-HCl abgesaugt. Das farblose Filtrat wurde mit 6,1 g Benzoesäure (0,05 Mol) $^1/_2$ Stunde gekocht, wobei sich die Lösung bereits nach 10 Min. stark trübte.

a) Nach Abdampfen des Toluols i. V. wurde der erstarrte Rückstand aus einem Säbelkolben i. V. fraktioniert. Die Fraktion I (Sdp. 80—90°/11) erstarrte in der Vorlage zu strahligen Kristallen, die sich durch den Geruch, Eisenchloridreaktion und Überführung in Tribromphenol als Phenol erwiesen. Die Fraktion II, Sdp. 230°/12, erstarrte ebenfalls. 8 g Benzanilid (81% d. Th.) vom Schmp. 161°.

b) Die Reaktionslösung blieb zur Kristallisation stehen. Nach Absaugen der ausgeschiedenen Nadeln wurde die Mutterlauge eingeengt und schließlich zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde mit Sodalösung digeriert. Ausbeute insgesamt 9,1 g, 92,5% d. Th. Phenol und phosphorige Säure wurden wie früher nachgewiesen.

2. Cbzo-glycyl-glycinäthylester

Aus 10,5 g Glycinäthylester (0,10 Mol), 7,8 g Dichlorphosphorigsäurephenylester (0,04 Mol) und 16,07 g Cbzo-glycin (0,04 Mol) in 70 ccm Toluol wie unter 1. Ausb. 19,3 g (82% d. Th.) Dipeptidester vom Schmp. 82°[17]).

3. Phenacetyl-glycyl-glycinäthylester

Aus 17,2 g Glycinäthylester, 8,15 g Dichlorphosphorigsäure-phenylester und 16,12 g Phenacetylglycin. Ausb. 19 g Dipeptidester (91% d. Th.). Schmp. 125 bis 126°, übereinstimmend mit O. Süs[18]).

[18]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 100 (1951).

4. Phthalylglycyl-glycinäthylester

Aus 4,12 g Glycinäthylester, 1,5 g Dichlorphosphorigsäureäthylester und 4,1 g Phthalylglycin[19]). Ausb. 4,5 g (78% d. Th.) Dipeptidester vom Schmp. 189° [20]).

5. Benzoylglycylglycin-äthylester

Aus 17,2 g Glycinäthylester, 8,15 g Dichlorphosphorigsäurephenylester und 14,96 g Benzoylglycin. Ausb. 20 g (96% d. Th.) Benzoyldipeptidester, farblose Nadeln vom Schmp. 119—120°.

Benzoylglycylglycin. Aus dem Dipeptidester durch Verseifen mit der berechneten Menge n-NaOH bei Zimmertemp. Ausb. 97% d. Th. Farblose Nadeln vom Schmp. 208°, übereinstimmend mit E. Fischer[21]).

6. Benzoyltriglycinäthylester

a) Aus Benzoylglycylglycin und Glycinäthylester

Aus 27,9 g Glycinäthylester, 10,0 g Dichlorphosphorigsäureäthylester und 34 g Benzoyldiglycin. Ausb. 41,6 g (95% d. Th.) Tripeptidester, farblose Blättchen vom Schmp. 175°, wie angegeben[21]).

b) Aus Benzoylglycin und Glycylglycinäthylester

Aus 6,4 g Glycylglycinäthylester, 1,95 g Dichlorphosphorigsäurephenylester und 3,58 g Benzoylglycin. Ausb. 5,8 g, (90%) Tripeptidester; Schmp. und Mischschmp. wie bei a).

Benzoyltriglycin. 16 g Tripeptidester wurden mit der berechneten Menge NaOH bei Zimmertemp. verseift. Nach Ansäuern der Lösung und Umkristallisieren des Niederschlags aus Wasser farblose Blättchen vom Schmp. 216° übereinstimmend mit Curtius und Wüstenfeld[22]). (Zers.). Ausb. 13,15 g, (90%) d. Th.

IV. Dianilidophosphorige Säure und ihre Umsetzung mit Benzoesäure

1. Dianilidophosphorige Säure

37,2 g Anilin wurden in 100 ccm abs. Dioxan unter Eiskühlung mit 19,5 g Dichlorphosphorigsäure-phenylester umgesetzt und vom gebildeten Anilin-HCl abgesaugt. Beim Verdampfen des farblosen Filtrats bei 30—40° i. V. hinterblieb ein gelbliches Öl, das sofort so lange mit Wasser digeriert wurde, bis eine farblose, halbfeste Masse entstanden war, die auf Ton getrocknet wurde. Die so erhaltenen, weißen Kristalle wurden in Alkohol gelöst und in der Kälte mit Wasser gefällt. Glänzende Blättchen vom Schmp. 152°. Ausb. 2,35 g, 10% d. Th.

$C_{12}H_{13}ON_2P$	Ber.	C 62,00	H 5,68	N 12,07	P 13,34
	Gef.	» 61,97	» 5,67	» 12,13	» 13,35

Nachweis des Phenols: Der wäßrige Auszug wurde mit Bromwasser versetzt. Tribromphenol, Schmp. 95°.

---

[19]) H. G. Cook, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 2925.
[20]) P. Brigl u. R. Held, J. prakt. Chem. **152**, 230 (1939).
[21]) Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 614 (1906).
[22]) J. prakt. Chem. **70**, 81 (1904).

2. Dianilidophosphorige Säure und Benzoesäure

2,32 g Dianilidophosphorige Säure wurden mit 2,44 g Benzoesäure in 30 ccm abs. Toluol langsam zum Sieden erhitzt, wobei sich unter Trübung am Boden ein bräunliches Öl ansammelte. Nach 1 Stunde wurde das Toluol abgegossen und das Reaktionsgefäß nochmals mit Toluol nachgespült. Aus den vereinigten Lösungen wurden 3,22 g (82% d. Th.) Benzanilid vom Schmp. 161° erhalten.

V. Umsetzung von N-substituierten Diphenyl- bzw. Diäthylphosphitamiden mit Carbonsäuren

1. Anilinophosphorigsäurediphenylester und Benzoesäure

5,05 g Monochlorphosphorigsäurediphenylester[16]) in 30 ccm abs. Toluol wurden mit 3,72 g abs. Anilin in 20 ccm Toluol unter Eiskühlung vereinigt. Nach $^1/_2$ Stunde wurde das Anilin-HCl abgesaugt und mit etwas Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 2,44 g Benzoesäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen schied sich das gebildete Benzanilid in langen Nadeln ab. Den Rest erhielt man durch Einengen der Mutterlauge. Gesamtausb. 3,7 g (94% d. Th.) vom Schmp. 161°.

2. Methylanilidophosphorigsäurediäthylester und 3,5-Dinitrobenzoesäure

a) *Methylanilidophosphorigsäurediäthylester.* 8,5 g Monochlorphosphorigsäurediäthylester[19]) in 25 ccm abs. Äther wurden mit 12,6 g Methylanilin in 25 ccm abs. Äther langsam unter Eiskühlung versetzt. Nach Stehen des Gemisches im Eisschrank über Nacht wurde vom Methylanilin-HCl abgesaugt, das ätherische Filtrat auf dem Wasserbad zur Trockne gebracht und der ölige Rückstand zur Reinigung i. V. destilliert. Farbloses Öl, Sdp. 114—116°/2,5. Ausb. 8,2 g (66,5% d. Th.).

$C_{11}H_{18}O_2NP$ Ber. N 6,45 Gef. N 6,35

b) *3,5-Dinitrobenzoesäuremethylanilid.* 4,55 g Methylanilidophosphorigsäureester wurden mit 4,24 g 3,5-Dinitrobenzoesäure in 50 ccm abs. Toluol 1 Stunde zum Sieden erhitzt, wobei eine allmählich sich vertiefende Rotfärbung auftrat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. wurde wie üblich aufgearbeitet und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Prismen vom Schmp. und Mischschmp. 156°. Ausb. 4,3 g, (71% d. Th.)

VI. Umsetzung von Tris-N-Piperidin-Phosphin mit Carbonsäuren

1. Tris-N-piperidinphosphin

Die Darstellung nach A. Michaelis und K. Luxembourg[23]) ergab 98% d. Th. an Rohprodukt. Zur Reinigung wurde dieses auf Ton abgepreßt und hieraus bei Zimmertemperatur eine gesättigte abs. methanolische Lösung bereitet. Unter Reiben mit dem Glasstab wurde diese auf —5° gekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Methanol von —10° gewaschen. Nach kurzem Trocknen über P_2O_5 schmolz der farblose Körper bei 38—39° (Lit. 37—38°).

2a) Cinnamoylpiperidin

0,7075 g Tris-N-piperidinphosphin und 1,11 g Zimmtsäure wurden in 20 ccm abs. Toluol erhitzt und wie früher aufgearbeitet. Ausb. 1,4 g (87% d. Th.) vom Schmp. 122°, übereinstimmend mit den Angaben der Literatur[24]).

---

[23]) Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 2207 (1895).

[24]) D. Vorländer u. P. Herrmann, Liebigs Ann. Chem. **320**, 74, 92 (1902).

2b) Cbzo-glycylpiperidid

0,760 g Tris-N-piperidinphosphin wurden mit 1,68 g Cbzo-glycin in 20 ccm abs. Toluol 15 Minuten erhitzt und wie früher aufgearbeitet. Der zunächst ölige Rückstand erstarrte beim Anreiben auf dem Uhrglas. Rohausbeute 2,0 g (90% d. Th.). Prismen aus 50-proc. Methanol vom Schmp. 108—109°.

$C_{15}H_{20}O_3N$	Ber.	C 65,27	H 7,27
	Gef.	» 65,41	» 7,36

B. N-substituierte Amide der Phosphorsäure und ihre Umsetzung mit Carbonsäuren.

I. Umsetzung von Dianilidophosphorsäurechlorid mit 2 Mol Benzoesäure

5,33 g Dianilidophosphorsäurechlorid[16]) und 4,88 g Benzoesäure wurden in 50 ccm abs. Toluol $^1/_2$ Std. zum Sieden erhitzt, wobei HCl-Entwicklung auftrat. Nach dem Verjagen des Toluols wurde ein halbkristallisierter Rückstand erhalten (Geruch nach Benzoylchlorid). Nach Digerieren desselben mit 50 ccm 10-proc. Sodalösung bei 50° hinterblieben 5,75 g Benzanilid (73% d. Th.) vom Schmp. 161°.

II. Reaktion des Umsetzungsproduktes aus 4 Mol Anilin und 1 Mol Dichlorphosphorsäurephenylester mit Benzoesäure

1. Dichlorphosphorsäurephenylester mit Anilin und Benzoesäure

4,22 g Dichlorphosphorsäurephenylester in 30 ccm abs. Toluol wurden mit 7,44 g trocknem Anilin in 30 ccm Toluol bei —20° versetzt. Dann wurde das Gemisch sofort vom ausgeschiedenen Anilin-HCl abgesaugt und nach Zugabe von 4,88 g Benzoesäure zum Filtrat langsam zum Sieden erhitzt. Nach einer Stunde wurde das Toluol verjagt und wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 5,3 g (65% d. Th.) Benzanilid erhalten. Schmp. 161°.

Erhitzte man das Reaktionsgemisch vor Zugabe der Benzoesäure $^1/_2$ Stunde auf 100°, so wurden 0,034 Mol Anilin-HCl isoliert, die Ausb. an Benzanilid sank auf 38% d. Th.

2. Anilido-phosphorsäure-phenylester-chlorid mit Benzoesäure und Anilin

5,33 g Anilido-phosphorsäure-phenylester-chlorid[25]) und 3,0 g Diäthylanilin wurden mit 2,44 g Benzoesäure in 50 ccm abs. Toluol 10 Min. zum Sieden erhitzt, wobei kein Niederschlag auftrat. Nach Zugabe von 1,85 g Anilin und 2,44 g Benzoesäure wurde das Sieden noch 2 Stunden fortgesetzt. Die übliche Aufarbeitung ergab 7,5 g (97% d. Th.) Benzanilid, nachdem das Rohprodukt zur Entfernung evtl. vorhandener Amine mit verd. Salzsäure (1:10) digeriert war.

III. Umsetzung von Dianilidophosphorsäure-äthylester mit Benzoesäure

1,38 g Dianilidophosphorsäureäthylester[25]) (0,005 Mol) und 1,22 g Benzoesäure (0,01 Mol) wurden miteinander verrieben und in einem kleinen Kölbchen mit fächelnder Flamme langsam geschmolzen, wobei erst um 150° eine Reaktion unter Aufsieden eintrat. Hierauf wurde die Temperatur bis 200° erhöht und dabei 5 Min. gehalten (schwaches Sieden und Geruch nach Benzolsäureäthylester). Die

[25]) A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. **326**, 246 (1903).

erkaltete, erstarrte Schmelze wurde aus 10 ccm heißem abs. Alkohol umkristallisiert. 1,4 g Benzanilid vom Schmp. 161,5° (71% d. Th.).

Ein Versuch zur Umsetzung bei der Siedetemp. des Toluols lieferte nur die Ausgangsmaterialien zurück.

IV. Umsetzung von Anilido-phosphorsäure-diphenylester mit Benzoesäure

3,25 g Anilidophosphorsäure-diphenylester[26]) wurden mit 1,22 g Benzoesäure langsam wie oben bis auf 220° erhitzt, wobei sich die Mischung nach 5 Min. braun färbte. Nach Abkühlen hinterblieb ein nicht kristallisierendes zähes Öl, das durch Digerieren mit 40 ccm n-Natronlauge krümelig wurde. Die krümelige Subst. wurde getrocknet und i. V. destilliert. 1,5 g Benzanilid (76% d. Th.) vom Schmp. 161°.

Ein Versuch zur Umsetzung bei der Siedetemperatur des Toluols lieferte die Ausgangssubstanzen wieder zurück.

V. Umsetzung von Tris-N-anilinophosphinoxyd mit Benzoesäure

3,25 g Tris-N-Anilinophosphinoxyd[27]) wurden mit 3,7 g Benzoesäure in einem kleinen Kölbchen allmählich auf 220° erhitzt. Hier erfolgte ein plötzliches Aufsieden, welches nach 5 Min. beendet schien. Die Aufarbeitung lieferte 5,12 g (86,7% d. Th.) Benzanilid. Schmp. 161°. Der Carbonatauszug wurde mit verd. Salpetersäure genau neutralisiert und von etwas Niederschlag abfiltriert. Silbernitrat fällte gelbes Silberphosphat.

VI. Umsetzung von Anilidophosphorsäuremonophenylester mit Benzoesäure

a) *Anilidophosphorsäuremonophenylester.* Anilidophosphorsäuremonophenylester-chlorid[28]) wurde in 2n-Natronlauge gelöst und die Lösung unter guter Kühlung angesäuert. Reinigung durch Umkristallisieren aus Alkohol. Schmp. 134°. Ausb. nahezu quantitativ.

b) *Benzanilid.* 2,5 g Anilidophosphorsäuremonophenylester wurden mit 1,22 g Benzoesäure in 30 ccm abs. Toluol zum Sieden erhitzt. In der klaren Lösung trat nach 15 Min. eine leichte Trübung auf. Nach einer Stunde wurde das Toluol verdampft und der pulverige Rückstand nach Trocknen mit 20 ccm Sodalösung digeriert. Der unlösliche Anteil wurde abgenutscht und aus Toluol umkristallisiert. Nadeln von Benzanilid. (Schmp. 161°.)

Phosphorsäure-monophenylester. Die Sodalösung wurde mit halbkonz. Salzsäure bis zum Umschlag von Kongopapier angesäuert und mit einer Lösung von Cu-II-Acetat im Überschuß versetzt. Nach einiger Zeit begann die Abscheidung von fast farblosen Kristallen des Kupfersalzes.

VII. Umsetzung von N-substituierten Amidophosphorsäuren mit Carbonsäuren

1. Dianilidophosphorsäure und Benzoesäure

2,44 g Benzoesäure und 2,48 g Dianilidophosphorsäure[28]) wurden mit 50 ccm abs. Toluol übergossen. Beim langsamen Erwärmen ging die Benzoesäure rasch, die Dianilidophosphorsäure erst nach 10 Min. in Lösung. Darauf begann sich die

[26]) A. Michaelis u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2573 (1894).
[27]) A. Michaelis u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **229**, 335 (1884).
[28]) A. Michaelis, Liebigs Ann. Chem. **326**, 224 (1903).

Lösung schnell zu trüben. Nach 3-stündigem Kochen war das Reaktionsgefäß von einer dünnen gallertartigen Schicht erfüllt. Diese wurde in eine Porzellanschale gegossen und bei 30—40° über Nacht zur Trockne gebracht, wobei sich ein weißes Pulver bildete. Dieses wurde über Phosphorpentoxyd weitergetrocknet und schließlich mit abs. Chloroform 3 Stunden lang heiß extrahiert. Der Extrakt wurde auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand $^1/_2$ Stunde mit Sodalösung digeriert. Das ungelöst gebliebene Benzanilid wurde abgesaugt und getrocknet. Ausb. 1,7 g (86% d. Th. für 1 Mol Benzoesäure). Nach Umkristallisieren aus Toluol Schmp. 161°.

Aus dem filtrierten Sodaauszug konnte die nicht umgesetzte Benzoesäure (1,05 g) wiedergewonnen werden.

Anilinmetaphosphat. Der beim Extrahieren mit Chloroform verbliebene weiße, pulverige Rückstand (1,6 g, 92,5% d. Th.) war in den gebräuchlichen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich, in heißem Wasser war er merklich, in verd. Natronlauge leicht löslich.

$C_6H_8O_3NP$ Äquiv.-Gew. Ber. 173,1 Gef. 165,0

Aus der alkalischen Lösung ließ sich eine Base mit Äther ausschütteln, die sich durch die Chlorkalkreaktion als Anilin erwies.

2. Dianilidophosphorsäure und Carbobenzoxyglycin

2,48 g Dianilidophosphorsäure wurden mit 2,09 g Cbzo-glycin in 50 ccm abs. Toluol so lange erhitzt, bis die Ausscheidung der sich bildenden Gallerte vollkommen war. Der nach Abdestillieren des Toluols i. V. erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert. Dann wurde das Chloroform verjagt und der feste weiße Rückstand mit Sodalösung digeriert. Das hierbei zurückbleibende Cbzo-glycinanilid wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich aus Toluol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 147 bis 148°, übereinstimmend mit den Angaben von G. W. Anderson u. Mitarb.[29]), Ausb. quantitativ.

3. Methylanilido-phosphorsäureamid und Benzoesäure

1,86 g Methylanilidophosphorsäureamid[30]) wurden mit 1,22 g Benzoesäure in 30 ccm abs. Toluol $^1/_4$ Stunde zum Sieden erhitzt, ohne daß völlige Lösung eintrat. Beim Abkühlen setzten sich am Boden des Gefäßes Kristalle ab, welche wie die überstehende Lösung blauviolett fluoreszierten. Nach dem Verjagen des Toluols wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Benzoesäure-methylanilid wurde ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der Rückstand aus einem kleinen Schwertkölbchen destilliert. Farbloses Öl vom Sdp. 230°/12. Ausb. 1,9 g, (90% d. Th.)

VIII. Versuche zur Darstellung von N-substituierten Monoamidophosphorsäuren

1. 4-Chloranilido-phosphorsäureamid

Nach den Angaben von P. Otto[30]) wurde 4-Chloranilidophosphorsäure hergestellt. Entgegen der Literatur war die Säure sowohl in Wasser als auch in Alkohol nahezu unlöslich. Eine Reinigung aus Alkohol-Wasser war stets mit

[29]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 5305 (1952).
[30]) P. Otto, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 616 (1885).

großen Verlusten verbunden. Bei ihrem trocknen Erhitzen entweicht 4-Chloranilin, der Rückstand entwickelt mit starker Lauge Ammoniak. Es liegt also nicht die freie Säure, sondern deren Monoamid $ClC_6H_4NHPO(OH)NH_2$ vor. Dieser Befund stimmt mit neueren Ergebnissen von K. Rohrig überein[11]).

2. 2,4-Dichloranilidophosphorsäureamid

2,4-Dichloranilido-phosphorsäure wurde nach der Vorschrift von A. Michaelis[28]) hergestellt. In ihrem Verhalten glich die Verbindung ganz der nach 1. erhaltenen. Die Bestimmung des Stickstoffes bestätigte, daß auch hier die Diamidoverbindung $Cl_2C_6H_3NHPO(OH)NH_2$ vorliegt.

$C_6H_7O_3N_2PCl_2$ Ber. N 11,62 Gef. N 11,61

3. Anilidophosphorsäure

a) Hydrierung von Anilidophosphorsäure-dibenzylester

Anilidophosphorsäure-dibenzylester wurde nach F. R. Atherton u. Mitarb.[31]) hergestellt. Die Reinigung der Verbindung erfolgt zweckmäßiger nicht, wie angegeben, aus Alkohol/Wasser, sondern durch Lösen in Tetrachlorkohlenstoff und langsames Zufügen von Petroläther unter Animpfen. Schmp. 91°.

Eine Lösung von 3,53 g (0,01 Mol) Dibenzylester in 55 ccm abs. Alkohol wurde nach Zugabe von 470 mg Palladiumoxyd bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 10 Min. wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Aufnahme entsprechend der Abhydrierung von zwei Benzylresten (98,9%). Nach Entfernen des Katalysators und Stehenlassen über Nacht waren etwa 400 mg einer kristallinen, farblosen Substanz abgeschieden, die sich durch Einengen des Alkohols um weitere 400 mg vermehren ließen. Schmp. 275—276°, wie von H. G. Cook[32]) angegeben. Ausb. 46%. Ein analoger Versuch mit 5,2 g Ester ergab 1,5 g (60%) vom Schmp. 275—276°. Die vermeintliche Anilidophosphorsäure wurde nun in wenig 30-proc. NaOH gelöst und ausgeäthert. Der ätherische Auszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und Salzsäuregas hindurchgeleitet. Abscheidung von farblosen Kristallen. Schmp. 196°. Der Mischschmp. mit Anilin-HCl war unverändert. Es lag also das saure Anilinsalz vor.

$C_{12}H_{15}O_3N_2P$	Ber.	C 54,25	H 5,78	N 10,5	P 11,52	Äqu.-G. 266,2
	Gef.	» 54,22	» 5,76	» 10,3	» 11,46	» 267,5

b) Hydrierung von Anilidophosphorsäure-dibenzylester unter Zusatz von 1 Mol Anilin

Die Mischung von 3,53 g Ester in 20 ccm abs. Äthanol und 0,93 g Anilin wurde in einer Schüttelente mit 500 mg Paladium-katalysator hydriert, der in 10 ccm abs. Äthanol mit Wasserstoff vorbehandelt war. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte ziemlich schnell, jedoch nicht so rasch wie ohne Anilinzusatz. Nach Aufnahme von 325 ccm erstarrte der Inhalt zu einer Masse farbloser Kristalle. Da nunmehr kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde, wurde heißer Alkohol (10 ccm) zugefügt, die Lösung erwärmt und weiter hydriert, wobei jedoch nur noch 55 ccm Wasserstoff aufgenommen wurden. Nun wurde filtriert und der trockene Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Lange, zu Büscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 139—140° (Anilinsalz des Anilidophosphorsauren-benzylesters).

$C_{19}\times_{21}O_3N_2P$	Ber.	C 64,00	H 5,94	N 7,86	P 8,70	Äqu.-G. 356,5
	Gef.	» 63,52	» 6,00	» 7,82	» 8,66	» 357,5

[31]) J. chem. Soc. [London] **1945**, 382.
[32]) J. chem. Soc. [London] **1949**, 2925.

c) Hydrierungsversuch von Anilidophosphorsäure-dibenzylester unter Zusatz von Benzoesäure

3,53 g Dibenzylester und 1,22 g Benzoesäure wurden in 60 ccm abs. Alkohol mit 400 mg Katalysator hydriert. Innerhalb von 10 Min. erfolgte praktisch die berechnete Wasserstoffaufnahme. Nach Abtrennung des Katalysators wurde der Alkohol i. V. abgedampft. Aus dem Rückstand ließ sich mit Sodalösung 1 g unveränderte Benzoesäure isolieren, Benzanilid war nicht nachzuweisen.

4. Hydrierung des Methylanilido-phosphorsäure-dibenzylesters

3,67 g Dibenzylester[33]) wurden in 50 ccm abs. Äthanol wie oben hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte weniger schnell als bei der Anilinverbindung unter leichter Erwärmung, beim Stehen über Nacht trat eine Kristallabscheidung nicht ein. Nach Entfernen des Alkohols hinterblieb ein gelblicher, nicht kristallisierender Sirup, aus dem sich beim Versetzen mit Lauge eine nach Methylanilin riechende Ölschicht abschied.

5. Hydrierung des Glycinäthylesters-N-phosphorsäure-dibenzylesters

a) *Glycinäthylester-N-phosphorsäure-dibenzylester.* Darstellung analog der Anilidoverbindung. Farblose Prismen. Gut löslich in organ. Lösungsmitteln. Schmp. 45° aus gesättigter ätherischer Lösung durch Abkühlen auf —15°.

$C_{18}H_{22}O_5NP$	Ber.	N 3,86	P 8,53
	Gef.	» 4,22	» 8,57

b) Hydrierung. 9,2 g Ester mit 1 g Katalysator in 50 ccm abs. Äthanol nahmen im Verlauf von 10 Min. die berechnete Wasserstoffmenge auf. Nach Entfernen des Alkohols i. V. hinterblieb ein fast farbloser, nicht kristallisierender Sirup.

$C_8H_{19}O_7N_2P$ Äqu.-Gew. Ber. 143 Gef. 135

6. Hydrierung von C-Phenylglycinmethylester-N-phosphorsäure-dibenzylester

a) Darstellung analog den beiden vorhergehenden Verbindungen. Rohausbeute nahezu theoretisch. Farblose Nadeln aus CCl_4-Petroläther. Schmp. 89—90°.

$C_{23}H_{24}O_5NP$	Ber.	N 3,29	P 7,28
	Gef.	» 3,23	» 7,15

b) Hydrierung. 8,51 g Ester (0,02 Mol) in 100 ccm abs. Äthanol wurden mit 1 g Katalysator wie oben hydriert. Die Aufnahme erfolgte so rasch, daß sich die Lösung erwärmte; sie entsprach mengenmäßig der berechneten. Nach Abtrennung des Katalysators und Entfernung des Alkohols i. V. wurde ein zähes, farbloses Öl erhalten. Durch Erwärmen im Hochvakuum bei 80° entstand daraus eine glasige, hygroskopische Masse.

$C_{18}H_{23}O_7N_2P$ Äqu.-Gew. Ber. 205,2 Gef. 190,0

[33]) R. F. Atherton u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] **1947**, 677.

Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie
der Technischen Hochschule Hannover

(Eingelaufen am 26. April 1954)

Über Darstellung und einige Umsetzungen von α-Nitrozimtsäureestern

Über aliphatische Nitroverbindungen VIII

Von *Alfred Dornow* und *Herbert Menzel*

Schiffsche Basen und Nitroessigester reagieren, wie wir feststellten[1]), in zwei Stufen miteinander: Zunächst erfolgt Anlagerung der Nitroverbindung an die C-N-Doppelbindung unter Bildung von α-Nitro-β-aminosäureestern; dann erst entstehen aus diesen Addukten 1,3-Dinitroglutarsäureester.

Wir hatten angenommen, daß bei der zweiten Reaktion durch Aminabspaltung α-Nitrozimtsäureester gebildet werden, die aber schnell unter dem katalytischen Einfluß des entstehenden Amins zu den Dinitroverbindungen weiterreagieren. Auf Grund dieser Vermutung war die Bildung von α-Nitrozimtsäureestern zu erwarten, wenn die Wirkung des Amins ausgeschaltet wird. Tatsächlich erhielten wir diese ungesättigten Ester, als wir Schiffsche Basen mit Nitroessigester in Gegenwart von Essigsäureanhydrid umsetzten.

Die Reaktion von Bis-acetamiden aromatischer Aldehyde mit Nitroessigester ergibt unter Ersatz einer Acetamidgruppe durch Nitroessigester α-Nitro-β-acetyl-amino-propionsäureester[2]). Trotz längeren Erhitzens mit Essigsäureanhydrid wird aus diesen Verbindungen Acetamid nicht abgespalten, und es werden keine Nitrozimtsäurederivate erhalten.

Bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die aus Schiffschen Basen und Nitroessigester entstehenden Nitroamino-carbonsäureester bilden sich sehr wahrscheinlich zunächst ebenfalls Acetylamino-Verbindungen, die aber zum Unterschied von den oben erwähnten an der Aminogruppe noch einen Alkylrest tragen. Eine solche Verbindung (I) konnten wir in guter Ausbeute gewinnen, als wir Furfuryliden-methylamin mit Nitroessigester in Essigsäureanhydrid umsetzten. Erwärmt man dieses acetylierte Methylamin mit Essigsäureanhydrid längere Zeit, so wird das Säureamid ab-

[1]) A. Dornow u. A. Frese, Liebigs Ann. Chem. **578**, 122 (1952).
[2]) G. Stefanović u. J. Bojanović, J. org. Chemistry **17**, 816 (1952).

gespalten. Diese Reaktion tritt noch leichter bei entsprechenden Benzolderivaten ein; denn die Umsetzung von Benzal-methylamin mit Nitroessigester in Essigsäureanhydrid führt, ohne daß wir das Zwischenprodukt fassen konnten, gleich zur Abspaltung von Methylacetamid und Bildung von Nitrozimtsäureester.

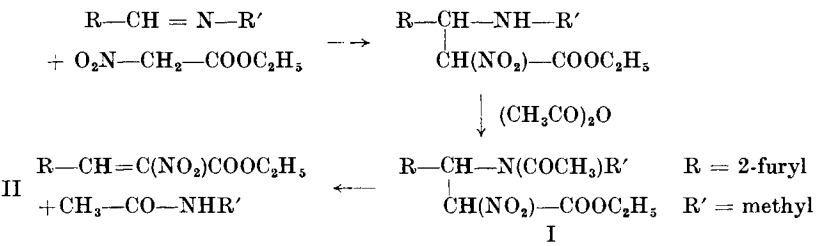
Der Ersatz des Wasserstoffs in der Acetylaminogruppe durch einen Methylrest erleichtert somit die Abspaltung des Acetamids. Danach war zu erwarten, daß diese Reaktion noch leichter eintritt, wenn die Aminogruppe an Stelle von Methyl- durch einen längeren Alkylrest substituiert ist.

In der Tat entsteht der α-Nitrozimtsäureester aus Benzal-n-butylamin schon beim Zusammengeben der Komponenten in guter Ausbeute.

An Stelle von Schiffschen Basen mit aliphatischen Aminen kann man auch Anile benutzen. Die Abtrennung des sich bildenden Acetanilids ist für präparative Zwecke jedoch unbequem; außerdem erfolgt hier die Anlagerung von Nitroessigester an die C-N-Doppelbindung schwieriger, wie wir bereits feststellten[1]). Mehrstündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches führt aber zum Ziel.

Ebenso wie die Schiffschen Basen des Benzaldehyds verhalten sich die Azomethine von kernsubstituierten Benzaldehyden. Bisher wurden der 4-Chlor- und 4-Nitro-benzaldehyd umgesetzt. Auch hier bewährte sich die n-Butylverbindung als Ausgangsmaterial.

Für den Reaktionsverlauf ergibt sich danach folgendes Schema:



In der Literatur sind nur wenige α-Nitrozimtsäureester beschrieben. Der α-Nitro-β-äthoxy-zimtsäureester ist durch Kondensation von Orthobenzoesäureester mit Nitroessigester nach langer Reaktionszeit zu isolieren[3]). Die sonst bekannten α-Nitrozimtsäureester besitzen gleichzeitig am aromatischen Kern eine zweite Nitrogruppe. Sie werden durch Nitrierung der entsprechenden schon im Kern

[3]) R. G. Granados Jarque u. A. G. Santos, C. A. **1952**, 7043h, An. Real Soc. españ. Fisica Quím **46**B, 309 (1950).

nitrierten Zimtsäureester gewonnen[4, 5]). Nach dieser Methode gelingt es nicht, Zimtsäureester nur in der Seitenkette zu nitrieren, da in jedem Falle zunächst der Kern angegriffen wird. Bei dem schon bekannten 4,α-Dinitrozimtsäureester und 3,α-Dinitrozimtsäureester sind die geometrischen Isomeren isoliert worden[5]). Wir erhielten nach unserer Methode jeweils nur eine Form, die im Falle des 4,α-Dinitrozimtsäureesters mit der höherschmelzenden identisch war.

Das chemische Verhalten der α-Nitrozimtsäureester ist durch die Reaktionsfähigkeit ihrer Doppelbindung gekennzeichnet. Es lassen sich z. B. Verbindungen mit aktiver Methylengruppe unter dem Einfluß von Basen wie Diäthylamin in kurzer Zeit und mit guter Ausbeute anlagern. Dabei erwies sich der Zusatz von mindestens einem Mol Amin als vorteilhaft, weil in diesem Falle die gutkristallisierten Diäthylammonium-Salze der *aci*-Nitro-verbindungen entstehen. Durch Anlagerung von Nitroessigester erhält man die bereits von uns beschriebenen 1,3-Dinitroglutarsäureester (V, VI, VII)[1, 6, 7]), mit Malonester 1-Nitro-3-dicarbäthoxybuttersäureamid (VIII)[8]); Acetessigester führt zum 1-Nitro-3-acetyl-glutarsäureester (IX, X, XI), Cyanessigester zum 1-Nitro-3-cyan-glutarsäureester (XII). Benzylcyanid ergibt 1-Nitro-3-cyan-buttersäureester (XIII) und Phenylnitromethan 1,3-Dinitro-buttersäureester (XIV). Die Salze dieser Addukte sind bei Zimmertemperatur monatelang haltbar.

Die 1,3-Dinitro-carbonsäureester gehen beim Erwärmen ihrer alkoholischen Lösungen mit Diäthylamin leicht in Derivate des Isoxazolinoxyds über[1, 6, 7]). Aus dem 1,3-Dinitro-2,3-diphenyl-buttersäureester erhielten wir jedoch nicht das erwartete Produkt, sondern das dem 1,3-Dinitro-2-phenyl-glutar-säureester entsprechende Isoxazolinoxyd[7]). Wahrscheinlich bildet sich auch in unserem Falle zunächst dieser Glutarsäureester.

Für die Unterstützung unserer Arbeiten danken wir dem Verband der Chemischen Industrie.

Beschreibung der Versuche

I. *α-Nitro-β-[N-methyl-acetylamino]-β-[2-furyl]-propionsäureäthylester*

Zu einer Mischung von 2,5 ccm Essigsäureanhydrid und 1,09 g Furfuryliden-methylamin[9]) werden 1,32 g Nitroessigsäure-äthylester gegeben. Die Mischung erwärmt sich stark. Nach 2-stündigem Stehen wird in Wasser gegossen. Es

[4]) P. Friedländer, J. Mähly u. M. Lazarus, Liebigs Ann. Chem. **229**, 203 (1885).

[5]) J. van der Lee, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **45**, 695 (1926).

[6]) A. Dornow u. A. Frese, Liebigs Ann. Chem. **581**, 211 (1953).

[7]) A. Dornow u. G. Wiehler, Liebigs Ann. Chem. **578**, 113 (1952).

[8]) A. Dornow u. F. Boberg, Liebigs Ann. Chem. **578**, 94 (1952).

[9]) G. Schwabbauer, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 410 (1902).

scheidet sich nach einiger Zeit ein Kristallbrei ab. Schmp. 93,5° (Äthanol/Petroläther). Ausb. 67% d. Th.

$C_{12}H_{16}O_6N_2$ (284,26)	Ber.	C 50,70	H 5,67	N 9,86
	Gef.	» 51,08	» 5,78	» 10,12

II. α-Nitrozimtsäureäthylester

a) Aus Benzalanilin. 18 g Benzalanilin werden mit 25 ccm Essigsäureanhydrid und 13,2 g Nitroessigsäureäthylester 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Danach wird das Gemisch i. V. destilliert. Zwischen 120 und 135°/0,3 geht ein gelbes Öl über, aus dem sich bald Acetanilid abscheidet. Das restliche Destillat erstarrt nach längerem Stehen zu großen Nadeln von α-Nitrozimtsäureäthylester. Schmp. 73° (Benzol/Petroläther). Ausb. 23% d. Th.

$C_{11}H_{11}O_4N$ (221,21)	Ber.	C 59,72	H 5,01	N 6,33
	Gef.	» 59,49	» 4,96	» 6,58

b) Aus Benzalmethylamin[10]. 12 g Benzalmethylamin werden mit 12,5 ccm Essigsäureanhydrid und 13,2 g Nitroessigsäure-äthylester vermischt. Nach 5-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird das Essigsäureanhydrid i. V. abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Aus dem zurückbleibenden schweren Öl kristallisiert nach einiger Zeit der Nitrozimtsäureester aus. Der Rest wird i. V. destilliert. Man erhält so noch eine geringe Menge α-Nitrozimtsäureester. Schmp. 73° (Benzol/Petroläther). Ausb. 22% d. Th. Mischschmp. mit dem nach IIa) dargestellten Produkt ergab keine Depression.

c) Aus Benzal-n-butylamin. 8 g Benzal-n-butylamin werden in 10 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und 6,6 g Nitroessigsäure-äthylester hinzugegeben. Die Mischung erwärmt sich stark. Nach 4-stünd. Stehen wird in Wasser gegossen und gerührt. Das zurückbleibende Öl erstarrt nach kurzer Zeit. Schmp. 73°. (Benzol/Petroläther). Ausb. 45% d. Th.

III. 4-Chlor-α-nitrozimtsäureäthylester

9,75 g 4-Chlor-benzal-n-butylamin werden, wie unter IIc) beschrieben, umgesetzt. Schmp. 69° (Benzol/Petroläther). Ausb. 59% d. Th.

$C_{11}H_{10}O_4NCl$ (255,66)	Ber.	C 51,67	H 3,94	N 5,48
	Gef.	» 51,99	» 4,23	» 5,48

IV. 4,α-Dinitrozimtsäureäthylester

10,3 g 4-Nitro-benzal-n-butylamin werden in 10 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Zu dem auf 60° vorgewärmten Gemisch werden 6,6 g Nitroessigsäureäthylester gegeben. Beim Abkühlen scheidet sich der Dinitrozimtsäureester in glänzenden Kristallblättern aus. Nach 4 Stunden wird abgesaugt und durch Eingießen in Wasser der restliche Ester isoliert. Schmp. 108° (Äther) (109 bis 110° [4]). Ausb. 67% d. Th.

Anlagerungen von Verbindungen mit aktiver Methylengruppe

Es werden 0,005 Mol der Komponenten in 0,5 ccm abs. Äthanol suspendiert und 0,2 g Diäthylamin zugetropft. Unter Erwärmen geht alles in Lösung. Nach kurzer Zeit beginnt die Additionsverbindung als Diäthylammonium-Salz auszukristallisieren. Nach 24 Stunden wird abgesaugt und umkristallisiert.

[10]) C. K. Ingold u. C. W. Shoppee, J. chem. Soc. [London] **1929**, 1204.

V. 1,3-Dinitro-2-phenyl-glutarsäurediäthylester, aus α-Nitrozimtsäureäthylester und Nitroessigsäureäthylester. Schmp. 126° (Äthanol) (127° [7]). Ausb. 74% d. Th.

VI. 1,3-Dinitro-2[p-chlorphenyl]-glutarsäurediäthylester. Analog dargestellt. Schmp. 125° (Chloroform/Petroläther) (125° [7]). Ausb. 82% d. Th.

VII. 1,3-Dinitro-2[p-nitrophenyl]-glutarsäurediäthylester. Schmp. 108° (Zers., Äthanol) (111,5° [7]). Ausb. 38% d. Th.

VIII. 1-Nitro-2-phenyl-3-dicarbäthoxy-buttersäure-diäthylamid, aus α-Nitrozimtsäureäthylester und Malonsäurediäthylester. Schmp. 111° (Äthanol) (114,5° [8]). Ausb. 82% d. Th.

IX. 1-Nitro-2-phenyl-3-acetylglutarsäurediäthylester, aus α-Nitrozimtsäureester und Acetessigester. Schmp. 123° (Äthanol/Petroläther). Ausb. 72% d. Th.

$C_{21}H_{32}O_7N_2$ (424,48) Ber. N 6,60 Gef. N 6,88

X. 1-Nitro-2-[p-chlorphenyl]-3-acetyl-glutarsäurediäthylester, aus 4-Chlor-α-nitro-zimtsäureäthylester und Acetessigester. Schmp. 118° (Äthanol/Petroläther). Ausb. 85% d. Th.

$C_{21}H_{31}O_7N_2Cl$ (458,94) Ber. N 6,11 Gef. N 6,49

XI. 1-Nitro-2-[p-nitrophenyl]-3-acetyl-glutarsäurediäthylester. Analog. Schmp. 104° (Zers., Äthanol). Ausb. 65% d. Th.

$C_{21}H_{31}O_9N_3$ (469,48) Ber. N 8,95 Gef. N 9,16

XII. 1-Nitro-2-[p-chlorphenyl]-3-cyan-glutarsäurediäthylester, aus 4-Chlor-α-nitrozimtsäureäthylester und Cyanessigsäureäthylester. Schmp. 124° (Zers., Äthanol/Petroläther). Ausb. 85% d. Th.

$C_{20}H_{28}O_6N_3Cl$ (441,90) Ber. N 9,50 Gef. N 9,36

XIII. 1-Nitro-2,3-diphenyl-3-cyan-buttersäureäthylester, aus α-Nitro-zimtsäureäthylester und Benzylcyanid. Schmp. 118° (Äthanol/Petroläther). Ausb. 83% d. Th.

$C_{23}H_{29}O_4N_3$ (411,49) Ber. N 10,21 Gef. N 10,14

XIV. 1,3-Dinitro-2,3-diphenyl-buttersäureäthylester, aus α-Nitro-zimtsäureäthylester und Phenylnitromethan. Schmp. 130° (Äthanol). Ausb. 82% d. Th.

$C_{22}H_{29}O_6N_3$ (431,48) Ber. N 9,74 Gef. N 9,91

XV. 4-Phenyl-isoxazolinoxyd-dicarbonsäure-monoäthylester-diäthylamid. 0,86 g Diäthylammoniumsalz von XIV werden mit 4 ccm abs. Äthanol und 0,5 ccm Diäthylamin eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Isoxazolinoxyd in weißen Nadeln ab. Schmp. 180° (Zers., Äthanol) (182° [7]). Ausb. 96% d. Th.

$C_{17}H_{22}O_5N_2$ (334,19) Ber. C 61,06 H 6,63 N 8,38
Gef. » 61,16, 61,20 » 6,62, 6,60 » 8,21

Über einige Analoga des Thiamins

Zur Strukturspezifität des Vitamins B_1*), IX. Mitteilung **)

Von *Alfred Dornow* und *Günther Petsch*

Bezüglich der Abänderung von funktionellen Gruppen im Thiaminmolekül zur Erforschung der Strukturspezifität[1]) kommt den Substituenten in 2-Stellung am Pyrimidinkern eine besondere Bedeutung zu. Ist doch das 2-Äthyl-Homologe[2]) dem Thiamin selbst zumindest gleichwertig, während eine weitere Verlängerung der Seitenkette wie im 2-Butyl-Homologen[3]) antagonistische Eigenschaften bedingt. Wir stellten uns zur Aufgabe, schwefelhaltige Radikale in 2-Stellung einzuführen. Da in letzter Zeit gerade die 2-Mercapto-pyrimidine eine pharmakologische Bedeutung als Thyreoin-Inhibitoren[4]) und Stoffwechselregulatoren[5]) erlangt haben, erschien es von Interesse, auch hier ein 2-Thiol-pyrimidin als neue Pyrimidinkomponente des Vitamins B_1 zu wählen, wozu auch die hinsichtlich der Chronaxie von G. Mouriquand, J. Coisnard und V. Edel[6]) festgestellten Beziehungen zwischen den Schilddrüsenstoffen und Thiamin eine Anregung waren.

In der Annahme, daß eine hydrolytische Spaltung von Alkylmercapto-Gruppen unschwer eintritt, ähnlich der von R. G. Shepherd und J. P. English[7]) beobachteten Hydrolyse von Methoxypyrimidinen, hielten wir es für nicht abwegig, im Thiamin an die Stelle der 2-Methyl- eine 2-Äthylmercapto-Gruppe zu setzen, um diesen Stoff auf seine Wirkung zu prüfen. Nach unseren Erwartungen müßte zumindest der Vitamincharakter des neuen B_1-Analogen verlorengehen, oder es sollten sogar antagonistische Eigenschaften auftreten.

---

*) Über die Ergebnisse dieser Arbeit wurde u. a. anläßlich der Nordwestdeutschen Chemiedozenten-Tagung in Aachen am 1. 5. 1953 berichtet; sie bilden einen Teil der Dissertation von G. Petsch, Techn. Hochschule Hannover 1952. Vgl. auch Angew. Chem. **65**, 322 (1953).

) VIII. Mitteilung: Chem. Ber. **86, 461 (1953).

[1]) A. Dornow u. G. Petsch, „Die Vitamine und Antivitamine im Lichte ihrer Konstitutionsspezifität", Z. f. Arzneimittelforschung (im Druck).

[2]) F. Schultz, Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. **265**, 113 (1940).

[3]) S. Kirkwood u. P. H. Phillips, J. biol. Chemistry **163**, 251 (1946); R. T. Major, K. Folkers, O. H. Johnson u. P. L. Southwick, C. A. **1950**, 1730, U. S. 2478048.

[4]) R. Abderhalden, „Die Hormone", Springer-Verlag, Berlin 1952.

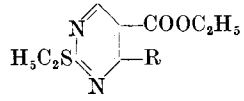
[5]) R. Kopf, A. Loeser u. H. J. Bielig, Klin. Wschr. **27**, 455 (1949).

[6]) Presse méd. **51**, 617 (1943).

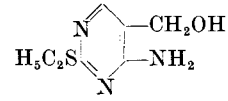
[7]) J. org. Chemistry **12**, 446 (1947).

Zur Darstellung des gesuchten Thiamin-Analogen wurde nach T. B. Johnson und H. L. Wheeler[8]) zunächst Äthoxymethylencyanessigester mit S-Äthyl-isothioharnstoff-hydrobromid umgesetzt. Leider entsteht hierbei der erwartete 4-Amino-2-äthylmercapto-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (III) nur in geringer Menge neben dem als Hauptprodukt anfallenden α-Cyan-β-(S-äthyl-isothioharnstoff)-acrylsäure-äthylester (IIIa) und α-Cyan-β-(S-äthyl-isothioharnstoff)-acryloyl-S-äthyl-isothioharnstoff (III b). Wenn auch durch zahlreiche Variationen in den Versuchsbedingungen die Darstellungsmethode für den Pyrimidincarbonsäureester (III) wie seine Trennung von den Hauptprodukten weiter ausgebaut wurde, so ließ sich doch dieses Pyrimidin-Derivat (III) zweckmäßiger nach den Angaben von H. L. Wheeler und C. O. Johns[9]) aus dem 4-Oxy-2-äthylmercapto-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (I) über das 4-Chlor-Analoge (II) gewinnen.

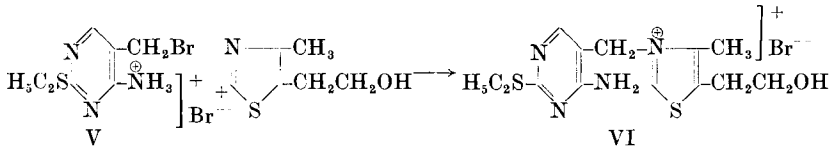
Aus diesem Ester (III) erhielten wir bei Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid[10]) in guter Ausbeute das 4-Amino-2-äthylmercapto-5-oxymethyl-pyrimidin (IV) und hieraus mit Bromwasserstoff in Eisessig die gesuchte Pyrimidin-Komponente des Thiamins, das 4-Amino-2-äthylmercapto-5-brommethyl-pyrimidin (V). Die Kondensation mit 4-Methyl-5-(β-oxyäthyl)-thiazol in Isopropanol zu einem neuen Vitamin-B_1-Analogen (VI) verlief glatt. Auffallend ist hier, daß diese Substanz (VI) im Gegensatz zu den bislang bekannt gewordenen B_1-Verbindungen außer dem Thiamin-mononitrat[11]) ohne ein zweites HBr, also nur als Thiazoliumsalz, anfällt. Ähnliches beobachteten neuerdings A. Green und R. Delaby[12]) an einem anderen Thiamin-Analogen.



I: R = OH; II: R = Cl; III: R = NH_2



IV



V VI

[8]) J. Amer. chem. Soc. **42**, 505 (1909).
[9]) J. Amer. chem. Soc. **38**, 594 (1907).
[10]) A. Dornow u. G. Petsch, Chem. Ber. **86**, 1406 (1953).
[11]) Merck & Co., Inc.; übertragen von E. W. Schoeffel, Can. P. 469559; Chem. Zbl. **1951**, I, 2777.
[12]) Bull. Soc. chim. France, Mém. 5. **18**, 585 (1951).

Die pharmakologische Prüfung*) an Amöben ergab, daß dieses B_1-Analoge (VI) keine Vitaminwirkung besitzt. Mit Thionylchlorid in Chloroform entsteht aus IV das zu V analoge 4-Amino-2-äthyl-mercapto-5-chlormethyl-pyrimidin (Va).

Neben dem Neopyrithiamin[13]) (Heterovitamin B_1[14])), das besser als „Pyramin"[1]) zu bezeichnen wäre, kommt als Antagonisten des Thiamins dem 4-Oxy-thiamin eine besondere Bedeutung zu, das schon vor längerer Zeit durch Desaminierung des Vitamins B_1[15]) erhalten wurde. Wir stellten uns zur Aufgabe, die Herstellung eines Isomeren davon, des 2-Oxy-desmethyl-thiamins, zu versuchen, in dem also die für die Vitaminwirkung notwendige Amino-Gruppe[2]) noch enthalten ist. Da nach L. R. Cerecedo, M. Soodak und A. L. Eusebi[16]) die 4-Oxy-Gruppe am Pyrimidinkern für die antagonistische Wirkung des 4-Oxy-thiamins verantwortlich zu machen ist, würde eine pharmakologische Prüfung des 2-Oxy-desmethyl-thiamins ergeben, in welchem Maße der hemmende Einfluß an die 4-Stellung gebunden bzw. mit der Abwesenheit der Amino-Gruppe gekoppelt ist.

Wir beabsichtigten also, zunächst ein 4-Amino-2-oxy-5-halogenmethyl-pyrimidin herzustellen. Da in der Literatur mehrfach auf die leichte Hydrolysierbarkeit von Alkylmercapto-pyrimidinen[17]) hingewiesen wird, sahen wir im dargestellten 4-Amino-2-äthyl-mercapto-5-oxymethyl-pyrimidin (IV) das geeignete Ausgangsmaterial, welches wir mit HBr umsetzten, um gleichzeitig die alkoholische OH-Gruppe[18]) durch Brom auszutauschen und so in einem Arbeitsgang die erwartete Pyrimidin-Komponente für das 2-Oxy-desmethyl-thiamin zu gewinnen. Als Reaktionsprodukt konnte nur ein 4-Amino-2-oxy-5-oxymethyl-pyrimidin (VII), das noch schwefelhaltig war, isoliert werden. Weder aus diesem noch aus dem zuvor erhaltenen 4-Amino-2-äthylmercapto-5-brommethyl-pyrimidin (V) war es auch bei zahlreichen Variationen in den Versuchsbedingungen möglich, das gesuchte Halogenmethyl-pyrimidin darzustellen, da offenbar Pyrimidin-Derivate mit aliphatisch gebundenem Halogen in wäßrigem Medium wenig beständig sind und auf der anderen Seite das Oxymethyl-pyrimidin (VII), wie auch von

*) Herrn Direktor Prof. Dr. F. Mietzsch, Elberfeld, danken wir an dieser Stelle für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung.

[13]) R. F. Raffauf, Helv. chim. Acta **33**, 102 (1950).

[14]) A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. **82**, 117 (1949).

[15]) M. Soodak u. L. R. Cerecedo, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1988 (1944).

[16]) J. biol. Chemistry **189**, 293 (1951).

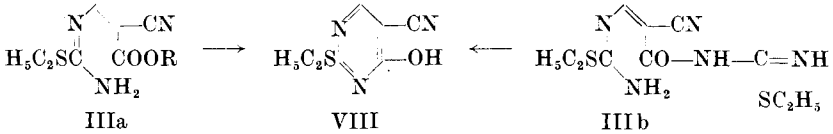
[17]) H. L. Wheeler, T. B. Johnson u. C. O. Johns, J. Amer. chem. Soc. **37**, 392 (1907).

[18]) E. M. Montgomery u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **64**, 247 (1942).

anderen Oxy-pyrimidinen[19]) berichtet wird, in organischen Lösungsmitteln nicht löslich ist.

Die Darstellung des Vitamins B_1 aus α-Chlor-γ-oxy-methylpropylketon oder einer verwandten Verbindung, Kaliumdithioformiat und dem entsprechenden 5-Aminomethyl-pyrimidin ist seit langem bekannt[20]) und wird in der pharmazeutischen Industrie[21]) durchgeführt. Um unter Anwendung dieser Methode zum 2-Oxy-thiamin zu kommen, mußte zunächst eine Synthese für das 4-Amino-2-oxy-5-aminomethyl-pyrimidin gefunden werden.

Hier benutzten wir den bei der Herstellung des 4-Amino-2-äthylmercapto-pyrimidin-(5)-carbonsäure-äthylesters (III) anfallenden α-Cyan-β-(S-äthyl-isothioharnstoff)-acrylsäure-äthylester (IIIa) wie den α-Cyan-β-(S-äthyl-isothioharnstoff)-acryloyl-S-äthyl-isothioharnstoff (IIIb), aus denen unter geringer Abänderung der Angaben von T. B. Johnson und H. L. Wheeler[8]) das 4-Oxy-2-äthylmercapto-5-cyan-pyrimidin (VIII) entsteht. Dieses konnte in fast



quantitativer Ausbeute in das 4-Chlor-2-äthylmercapto-5-cyan-pyrimidin (IX) übergeführt werden. Da bekanntlich[20]) in 4-Stellung am Pyrimidinkern befindliche Amino-Gruppen sich leicht hydrolysieren, wurde von einem Austausch des Chlor gegen $-NH_2$ zunächst abgesehen und das erhaltene Pyrimidin-Derivat (IX) mittels Lithiumaluminiumhydrid — ohne einen Ersatz des an sich reaktionsfähigen 4-ständigen Chlors durch Wasserstoff[22]) zu beobachten — glatt zum 4-Chlor-2-äthylmerkapto-5-aminomethyl-pyrimidin (X) hydriert.

Dagegen gelang die Hydrolyse dieser Verbindung (X) zum 4-Chlor-2-oxy-5-aminomethyl-pyrimidin nicht. Wir versuchten daher, wenn auch mit einer Verseifung der Cyan-Gruppe gerechnet werden mußte, das 4-Chlor-2-äthylmercapto-5-cyan-pyrimidin (IX) zum

[19]) G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd u. A. Topham, J. chem. Soc. [London] **1943**, 388.

[20]) A. R. Todd u. F. Bergel, J. chem. Soc. [London] **1937**, 364.

[21]) H. Morren, J. Pharmac. Belgique **2**, 58 (1943); Chinoin, Gyógyszer es Vegyészeti Termékek Gyára R. T. (Dr. Kereszty u. Dr. Wolf); Erfinder: Z. Földi u. A. Gerecs, Schwed. P. 125066; Chem. Zbl. **1950**, I, 1635.

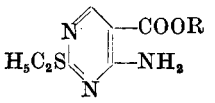
[22]) R. E. Lutz, R. L. Wayland u. H. G. France, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5511 (1950).

4-Chlor-2-oxy-5-cyan-pyrimidin zu hydrolysieren, um erst dann die Reaktionen in 4- und 5-Stellung vorzunehmen. In diesem Falle ließ sich die Mercapto- leicht durch die Oxy-Gruppe ersetzen, gleichzeitig aber auch das in 4-Stellung befindliche Chlor, während die Cyan-Gruppe eigenartigerweise fast unangegriffen blieb. Denn als Reaktionsprodukt konnte in fast quantitativer Ausbeute das 5-Cyan-uracil (XI) isoliert werden. Dieses geht bei Verschärfung der Reaktionsbedingungen in die Uracil-carbonsäure-(5) über.

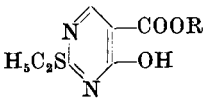
Bei Verwendung des gleichen Ausgangsmaterials (IX) blieb noch die weitere Möglichkeit, das IX in das entsprechende 4-Amino-Derivat (XII) zu überführen, dieses dann (oder in umgekehrter Reihenfolge) zu XIII zu hydrieren und erst dann an diesem die hydrolytische Spaltung der Mercapto-Gruppe vorzunehmen. Der Reaktionsverlauf mit Ammoniak war nicht vorauszusehen, da der Literatur[23]) nach bei Einwirkung von NH_3 auch aus Alkylmercapto- die analogen Amino-pyrimidine entstehen. Wir ließen darum auf das 4-Chlor-2-äthylmercapto-5-cyan-pyrimidin (IX) Ammoniak nicht unter Druck, wie sonst in der Pyrimidin-Reihe üblich, sondern bei Atmosphärendruck und Temperaturen $< 10^0$ einwirken, wobei in glatter Reaktion XII entstand, das leicht mit Lithiumaluminiumhydrid zu XIII hydriert werden konnte. In umgekehrter Reihenfolge geht X mit Ammoniak in dieselbe Verbindung (XIII) über.

Die anschließende hydrolytische Spaltung der Alkylmercapto-Gruppe führte auch hier nicht zum erwünschten Erfolg. Wir versuchten daher noch die Hydrolyse von XII zum 4-Amino-2-oxy-5-cyan-pyrimidin. Dieses gelang nicht, da diese Verbindung sich quantitativ zur Cytosin-carbonsäure-(5) umsetzte. Faßt man die Hydrolyse von Alkylmercapto-pyrimidinen zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

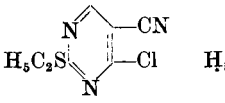
Leicht hydrolysierbar:



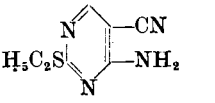
III



I

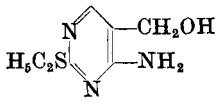


IX

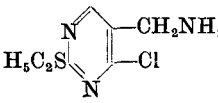


XII

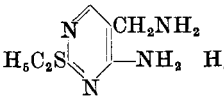
Träge oder nur unter Zersetzung hydrolysierbar:



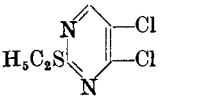
IV



X



XIII



XIV

[23]) K. G. Mackenzie u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. **42**, 353 (1909).

Danach scheint der in 5-Stellung befindliche Substituent am Pyrimidinkern die Hydrolyse zu beeinflussen, so daß sich folgende Regelmäßigkeit ergibt:

In 2-Stellung am Pyrimidinkern befindliche Alkylmercapto-Gruppen werden leicht hydrolysiert, wenn in 5-Stellung ein mehrfachbindungtragender Substituent steht, meist schwer oder nur unter Zersetzung, wenn sich keine Mehrfachbindung in 5-Stellung befindet.

Wie aus obiger Formelaufstellung ersichtlich, finden sich in ihr auch einige Pyrimidine, die zuvor nicht erwähnt wurden. Wir versuchten die Hydrolyse des 4,5-Dichlor-2-äthylmercapto-pyrimidins (XIV), das aus dem 5-Chlor-4-oxy-2-äthylmercapto-pyrimidin[24]) hergestellt wurde, zum analogen 2-Oxy-Derivat (XV) deshalb, um auch über das Verhalten der Pyrimidine eine Aussage machen zu können, welche in 5-Stellung einen nicht kohlenstoffhaltigen Substituenten tragen; entsprechend oben erwähnter Regelmäßigkeit konnte hier ein glatter Reaktionsablauf zum 4,5-Dichlor-2-oxy-pyrimidin (XV) nicht beobachtet werden, wohl aber bei der Überführung des 5-Chlor-4-oxy-2-äthylmercapto-pyrimidins[24]) in das 5-Chlor-uracil. In 5-Stellung nicht substituierte Pyrimidine sind nach F. H. H. S. Curd und Mitarbeitern[25]) ebenfalls schwer hydrolysierbar.

Der Austausch von Methyl-Gruppen durch Chlor ist an mehreren physiologisch bedeutsamen Substanzen durchgeführt worden. Gerade in der Vitaminchemie hat dieses zu interessanten Ergebnissen geführt. Ersetzt man in den K-Vitaminen[26]) die CH_3-Gruppen durch Chlor, so entstehen Stoffe, die Hämorrhagien hervorrufen. R. Kuhn, E. F. Möller und F. Weygand[27]) konnten ein Vitamin-B_2-Analoges herstellen, das an Stelle der Methyl-Gruppen Chlor enthält; diese Verbindung ist der bekannteste Antagonist des Riboflavins.

Nach Th. Wagner-Jauregg[28]) ist eine gewisse Ähnlichkeit zwischen Wirk- und Hemmstoff die Voraussetzung des Antagonismus. Räumlich gesehen ist diese Forderung bei dem Austauschpaar CH_3-/Cl- erfüllt; es entspräche somit der Verdrängungshypothese[28]), daß der chlorhaltige Stoff infolge seiner ähnlichen Raumausfüllung an die Erregerzellen heran kann. In der Tatsache nun, daß chemisch

[24]) A. Dornow, F. Boberg u. L. Schürer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **286**, 499 (1953).
[25]) J. chem. Soc. [London] **1946**, 370.
[26]) P. Meunier, C. Mentzer u. Buu Hoi, Bull. Soc. Chim. biol. **27**, 191 (1945).
[27]) Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1044 (1943).
[28]) Pharmazie **1948**, 427 (6. Beiheft).

gesehen —CH_3 nicht —Cl entspricht, könnte die Hemmwirkung der Chlorkörper zu suchen sein. Doch die bisher vorliegenden Ergebnisse reichen zur Allgemeingültigkeit dieser Hypothese nicht aus, da sicher noch andere funktionelle Gruppen der betreffenden Verbindungen von Einfluß auf deren Wirkung sind.

Auch in anderen Zweigen der organischen Chemie ist der Austausch von —CH_3 durch —Cl oder umgekehrt oft Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten gewesen. R. F. Batt und D. Woodcock[29]) stellten das p,p'-Dimethyl-DDT her, das ebenfalls insektizide Eigenschaften besitzt; dieses ist von S. J. Gistol und D. L. Harms[30]) auf Grund systematischer Untersuchungen über chemische Struktur und insektizide Wirkung bestätigt worden. Auf ähnliche Beziehungen unter den Herbiziden aus der Reihe der Phenoxyessigsäure-Derivate[31]) wie bei tuberkulostatisch wirksamen Benzaldehydthiosemicarbazonen[32]) sei verwiesen, ohne in diesem Zusammenhang die Erwähnung des Isoprens/Chloroprens zu versäumen.

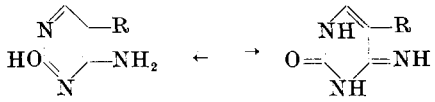
Interessant erschien uns darum die Darstellung des 2-Chlor-desmethyl-thiamins (XXIII). Hierzu benutzten wir zunächst das 4-Amino-2-äthylmercapto-5-oxymethyl-pyrimidin (IV), an dem nach der Methode von J. M. Sprague und T. B. Johnson[33]) durch Einwirkung von Chlorgas ein Ersatz der Äthylmercapto-Gruppe durch Cl zu erwarten war. Das gesuchte Chlor-pyrimidin (XXIIa) jedoch konnte nicht erhalten werden, was auf die außerdem noch im Molekül vorhandene Amino-Gruppe zurückgeführt wird. Auch der negative Ablauf der versuchten Chlorierung des 4-Amino-2-oxy-5-oxymethyl-pyrimidins (VII) wie der Cytosin-carbonsäure-(5) mit $POCl_3/PCl_5$ mag ähnliche Ursachen haben. Die schwierige Chlorierbarkeit ist schon seit längerem bekannt, so daß für solche Fälle von I. Baddiley und A. Topham[34]) Dimethylanilin (oder Pyridin) als Lösungsmittel vorgeschlagen wird. Diese tertiären Amine konnten hier infolge ihrer Kupplungsfähigkeit zu quartären Ammoniumsalzen nicht benutzt werden.

Auch in diesem Falle erwies sich der 4-Amino-2-äthylmercapto-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (III) als geeignetes Ausgangsmaterial, dessen Hydrolyse zum 4-Amino-2-oxy-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVI) schon von H. L. Wheeler und C. O.

[29]) J. chem. Soc. [London] **1948**, 2322.
[30]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 2875 (1949).
[31]) D. J. Holliday u. W. G. Templeman, Empire J. exp. Agric. **19**, 33 (1951); H. Krieg, Seifen-Öle-Fette-Wachse **77**, 172 (1951).
[32]) J. Bernstein, H. L. Yale, K. Lossee, M. Holsing, J. Martins u. W. A. Lott, J. Amer. chem. Soc. **73**, 906 (1951).
[33]) J. Amer. chem. Soc. **57**, 2252 (1935); **65**, 1218 (1943).
[34]) J. chem. Soc. [London] **1947**, 678.

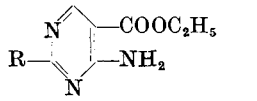
Johns[9]) erwähnt wird. Eine genauere Untersuchung dieser Reaktion ergab, daß sie vermutlich kein reines XVI, sondern ein Gemisch von XVI mit der Cytosin-carbonsäure-(5) in den Händen gehabt hatten. Als Schmelzpunkt für diesen Ester (XVI) wurde statt 260 bis 275°[9]) 286—288° gefunden. Es gelang, die Reaktion so zu steuern, daß die neben der Hydrolyse der Alkylmercapto- einherlaufende Verseifung der Ester-Gruppe auf ein Minimum beschränkt blieb.

Die zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Chlorierung von XVI zum 4-Amino-2-chlor-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVII) traten ein. Es erscheint so analog den Oxy-pyrimidinen (z. B. Barbitursäure) folgende Tautomerie möglich:

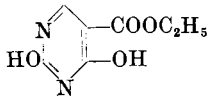


Aus dem Verlauf der versuchten Chlorierung des 4-Amino-2-oxy-5-oxymethyl-pyrimidins (VII) wie der Cytosin-carbonsäure-(5) muß geschlossen werden, daß die Laktamstruktur im sauren Medium vorherrscht, was in Untersuchungen von R. B. Angier[35]) an ähnlichen Pyrimidinen seine Bestätigung findet. Danach liegt unter den Bedingungen der Chlorierung eine chlorierbare Oxy-Gruppe im Molekül nicht vor.

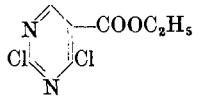
Die Verwendung des vorgeschlagenen Dimethylanilins[34]) als Lösungsmittel erbrachte keinen Fortschritt. Es konnten lediglich phosphorhaltige Produkte isoliert werden, so daß die Annahme besteht, hier seien ähnliche Nebenreaktionen abgelaufen, wie sie von R. K. Robins und B. E. Christensen[36]) beobachtet worden sind.



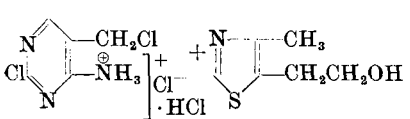
XVI: R = OH XVII: R = Cl



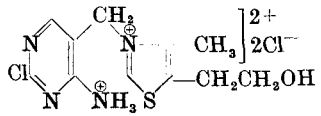
XIX



XX



XXIIa



XXIII

[35]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 408 (1952).
[36]) J. org. Chemistry **16**, 324 (1951).

Durch Zusatz von Phosphorpentachlorid[37]) konnte die Chlorierung von XVI zu XVII begünstigt werden. XVII ließ sich durch Herauslösen mit Äthylacetat von den anderen Reaktionsprodukten[38]) abtrennen; seine Konstitution wurde durch Umsetzung mit Ammoniak zu dem schon bekannten 2,4-Diamino-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVIII) bewiesen[9]). Aus dem Verlauf dieser Reaktion lassen sich im Zusammenhang mit den bisherigen Beobachtungen über die Reaktionsfreudigkeit des in 2- bzw. 4-Stellung befindlichen Chlors am Pyrimidinkern einige Aussagen machen. Während das 4-ständige Chlor schon bei Temperaturen $<10^0$ durch $—NH_2$ ersetzt wird, ließ sich das in 2-Stellung befindliche erst bei 150—160° im Einschlußrohr austauschen. Ähnliches beobachteten M. Polonowski und Mitarbeiter[39]); nach ihnen läßt sich das 4-ständige Chlor gleich schwer wie das in 5-Stellung ersetzen, worüber auch R. Grewe[40]) berichtet.

Da nach der beschriebenen Darstellungsweise der 4-Amino-2-chlor-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVII) nur in geringer Ausbeute erhalten wurde, suchten wir nach einem anderen Weg und hydrolysierten den 4-Oxy-2-äthylmercapto-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (I) zum Uracil-carbonsäure-(5)-äthylester (XIX). Dieser ist entgegen den Angaben von E. Ballard und T. B. Johnson[41]) mit Phosphorhalogeniden glatt zum 2,4-Dichlor-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XX) chlorierbar, woraus hervorgeht, daß bei den oben versuchten Chlorierungen von Oxy-amino-pyrimidinen in erster Linie der Amino-Gruppe die reaktionsstörende Wirkung zugeschrieben werden muß.

Die Darstellung von Amino-chlor- aus Dichlor-pyrimidinen wird an einigen Stellen der Literatur beschrieben. S. Gabriel[42]) gewann aus 2,4-Dichlor-pyrimidin und Ammoniak ein Gemisch von 2-Amino-4-chlor- und 4-Amino-2-chlor-pyrimidin. Durch Einwirkung von NH_3 auf 2,4-Dichlor-6-methyl-pyrimidin erhielten I. R. Marshall und I. Walker[43]) neben den beiden Monochlorisomeren auch das 2,4-Diamino-6-methyl-pyrimidin. In beiden Fällen bereitete die Trennung der Reaktionsprodukte[44]) Schwierigkeiten.

---

[37]) W. Huber u. H. A. Hölscher, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 87 (1938).
[38]) G. B. Ellion, E. Burgi u. G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5235 (1951).
[39]) M. Polonowski u. H. Jerome; M. Polonowski u. H. Schmitt, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 230, 392, 754 (1950).
[40]) Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. **242**, 89 (1936).
[41]) J. Amer. chem. Soc. **64**, 794 (1942).
[42]) Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1689 (1905).
[43]) J. chem. Soc. [London] **1951**, 1004.
[44]) G. B. Hilbert u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **52**, 1152 (1930).

Daher war auch bei der Umsetzung von XX mit Ammoniak ein Gemisch zu erwarten. Es bestätigte sich jedoch auch hier, daß im wesentlichen der Austausch des 4-ständigen Chlors gegen $-NH_2$ schon bei niederen, der des 2-ständigen dagegen erst bei höheren Temperaturen erfolgt. So konnte in der Hauptsache XVII in besserer Ausbeute als zuvor erhalten werden.

Seine Hydrierung zum 4-Amino-2-chlor-5-oxymethyl-pyrimidin (XXI) verlief glatt. Dessen Umwandlung zum analogen Halogenmethyl-Derivat (XXII) erfolgte sowohl mit Thionylchlorid in Chloroform wie auch mit Bromwasserstoff in Eisessig. Das 2-Chlor-desmethylthiamin (XXIII) selbst entstand aus XXII und der B_1-Thiazol-Komponente in Isopropanol. Es besitzt nach Untersuchungen von W. Schopfer[45]) schwache Wachstumswirkung am Lcb.-fermenti.

Im Rahmen der Herstellung von B_1-Analogen, die an Stelle des Thiazol- den Pyridinring aufweisen, gelang die Vereinfachung der Synthese des 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-pyridins (XXIV) unter gleichzeitiger Steigerung der Ausbeute. Ausgehend vom 2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-methylester[46]) kamen wir durch Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid in guter Ausbeute zu XXIV. Dieses ergab in Isopropanol mit 4-Amino-2-äthylmercapto-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (V) das 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-N-[(4-amino-2-äthylmercapto-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid (XXV). Ein weiteres B_1-Analoges, das 3-(β-Oxyäthyl)-N-[(4-amino-2-äthylmercapto-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid (XXVI), erhielten wir aus V und 3-Oxyäthyl-pyridin[47]).

Pyrimidine vom Typus der Pyrimidin-Komponente des Thiamins gehören zu den Wachstumsfaktoren der Tb-Bakterien. Nach A. Lutz[48]) ist selbst das „Neopyrithiamin" (Heterovitamin B_1, Pyramin[1])) eine Pyrimidinquelle für Mikroorganismen. Thiosemicarbazone aus der Pyridinreihe dagegen sind tuberkulostatisch wirksame Verbindungen. So erschien uns die Darstellung eines Thiosemicarbazons eines Thiamin-Analogen von Interesse, da dieses sich aus einer Wirk- und einer Hemm-Komponente für das Wachstum der Tb-Bakterien zusammensetzt.

Zunächst versuchten wir, das 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid mit Nicotinaldehyd zu kuppeln. Dieser Versuch ergab nur eine zähviscose Masse. Wir wählten daher als Pyridin-Komponente das 3-Acetyl-pyridin und kamen in Isopropanol zum 3-Acetyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-py-

[45]) Für die Durchführung der Untersuchungen sind wir Herrn Prof. Dr. W. Schopfer, Bern, zu großem Dank verpflichtet.

[46]) A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. **82**, 117 (1949).

[47]) A. Dornow u. W. Schacht, Chem. Ber. **80**, 505 (1947).

[48]) C. R. hebd. Léances Acad. Sci. **226**, 281 (1948).

ridiniumbromid (XXVII), das zuvor durch Verschmelzen beider Komponenten[49]) dargestellt worden war. Es ergab mit Thiosemicarbazid in guter Ausbeute das Thiosemicarbazon (XXVIII) des eben erhaltenen B_1-Analogen. Es besitzt für Tb-Bakterien keine wachstumsfördernden Eigenschaften mehr, sondern wirkt — jedoch schwächer als das 3-Acetyl-pyridin-thiosemicarbazon — tuberkulostatisch[50]).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1.) 4-Amino-2-äthylmercapto-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (III)]

Die von T. B. Johnson und H. L. Wheeler[8]) gegebene Darstellung für III wurde wie folgt abgeändert: 14 g KOH in 70 ccm Methanol und 40 g S-Äthyl-isothioharnstoff-hydrobromid in 150 ccm Methanol werden auf 0° abgekühlt und dann zusammengegeben. Man saugt alsbald das ausgeschiedene KBr ab und versetzt das Filtrat mit 20 g Äthoxymethylen-cyanessigsäureäthylester. Die Reaktionstemperatur soll zwischen 8—12° gehalten werden. Nach einigen Minuten scheidet sich der α-Cyan-β-(S-äthyl-isothioharnstoff)-acrylsäureäthylester (IIIa) neben wenig III als gelbe Kristallmasse ab. Diese wird abgesaugt und mit auf 10—15° abgekühltem Äther geschüttelt; dabei geht praktisch nur III in Lösung.

Das alkoholische Filtrat wird vom Methanol befreit und der verbleibende Rückstand ebenfalls etwa 30 Min. in Äther von 10—15° geschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge ergeben nach dem Abdampfen des Lösungsmittels den 4-Amino-2-äthylmercapto-pyrimidincarbonsäure-(5)-äthylester (III) als farblose Kristallmasse, der, aus wenig Äthanol umkristallisiert, entsprechend den Angaben der Literatur[8]) bei 102—103° schmilzt. Die ätherunlöslichen Rückstände, bestehend aus IIIa und IIIb, können ohne weitere Reinigung zu nachfolgenden Umsetzungen herangezogen werden. Ausb. an III 3,8 g (14% d. Th.).

2.) 4-Amino-2-äthylmercapto-5-oxymethyl-pyrimidin (IV)

5 g III werden in der von W. G. Brown und R. F. Nystrom[51]) für die Hydrierung schwer löslicher Substanzen beschriebenen Apparatur in eine Lösung von 1,4 g $LiAlH_4$[10]) in 450 ccm Äther gebracht, indem man das Lösungsmittel während 60—80 Min. im Sieden hält; danach zersetzt man unter fortgesetztem Rühren das überschüssige $LiAlH_4$ und die metallorganischen Verbindungen mit 1—2 ccm H_2O und filtriert die Hydroxyde ab. Diese extrahiert man mehrere Stunden mit abs. Äthanol im Soxhlet und dampft dann das Lösungsmittel i. V. fort. Die ätherische Reaktionslösung wird ebenfalls zur Trockne gedampft. In beiden Fällen bleibt IV kristallin zurück; es kann aus Xylol, Wasser oder Äthanol umkristallisiert werden. Aus wäßrigem Äthanol farblose Kristalldrusen vom Schmp. 170°. Ausb. 3,1 g (82% d. Th.).

$C_7H_{11}ON_3S$ (185,42) Ber. N 22,68 Gef. N 22,74

---

[49]) A. Dornow u. H. Machens, Chem. Ber. **80**, 502 (1947).

[50]) Wir danken Herrn Direktor Prof. Dr. F. Mietzsch für die Durchführung dieser Untersuchungen.

[51]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 1197 (1947).

Hydrochlorid (durch Lösen von IV in abs. Äther und nachfolgendes Einleiten von trocknem HCl) Schmp. 162°.

$C_7H_{11}ON_3S \cdot HCl$ (221,71) Ber. N 18,95 Gef. N 19,22

3.) 4-Amino-2-äthylmercapto-5-brommethyl-pyrimidin-HBr (V)

1,2 g IV werden in 65 ccm wasserfreiem Eisessig gelöst, danach 17 ccm einer bei 0° mit HBr gesättigten, wasserfreien Essigsäure hinzugesetzt und 130 Min.*) auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel i. V. ab. Die zurückbleibenden Kristalle werden mit Äther gewaschen und abgesaugt. Umkristallisieren aus wenig HBr-haltigem Eisessig oder umfällen aus abs. Methanol mit abs. Äther. Leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Eisessig; weniger gut in abs. Äthanol und Isopropanol. Schmp. 283—285° (Zers.); Ausb. 1,7 g (80% d. Th.).

$C_7H_{10}N_3BrS \cdot HBr$ (329,07) Ber. N 12,77 Gef. N 13,30

4.) 4-Amino-2-äthylmercapto-5-chlormethyl-pyrimidin-HCl (Va)

1 g IV wird in 60 ccm $SOCl_2$ und 40 ccm $CHCl_3$ etwa 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann vom Ungelösten heiß abfiltriert; das Filtrat wird i. V. fast bis zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mit abs. Äther gewaschen und abgesaugt. Umkristallisieren aus wenig Isopropanol oder umfällen aus Methanol mit Äther oder Aceton. Schmp. 202—204° (Zers.); Ausb. 1 g (77% d. Th.).

5.) 4-Methyl-5-(β-oxyäthyl)-N-[(4-amino-2-äthylmercapto-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumbromid (VI)

Zu 0,32 g von V, in 30 ccm Isopropanol heiß gelöst, werden 0,43 g 4-Methyl-5-(β-oxyäthyl)-thiazol gegeben und die klare Lösung etwa 12 Stunden auf 40 bis 50° gehalten. Man dampft danach i. V. den größten Teil des Lösungsmittels weg, saugt ab und wäscht mit abs. Äther. Zur Reinigung umfällen aus wenig Methanol/Äther oder aus sehr wenig Isopropanol umkristallisieren. VI ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Isopropanol, Eisessig. Schmp. 172—174°, ab 175° Zers. Ausb. (auf V bezogen) 0,24 g (63% d. Th.).

$C_{13}H_{19}ON_4BrS_2$ (391,35)	Ber.	C 39,89	H 4,89	N 14,32
	Gef.	» 39,71	» 4,77	» 14,34; 14,31

6.) 4-Amino-2-oxy-5-oxymethyl-pyrimidin-HBr (VII)

a) 3 g von IV werden in 40 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure etwa 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Danach engt man die bräunliche Lösung auf $^1/_3$ ein. Beim Abkühlen scheiden sich stark lichtbrechende, grobe Kristalle (VII) ab, die auf einer Fritte abgesaugt und mit wenig eiskalter verd. HBr gewaschen werden. Schmp. (aus wenig HBr-haltigem Wasser) 289—293° (Zers.).

$C_5H_7O_2N_3 \cdot HBr \cdot H_2O$ (240,07)	Ber.	C 25,01	H 4,19	N 17,50
	Gef.	» 25,21	» 3,96	» 17,42

b) Behandelt man V wie unter a) beschrieben, so erhält man unter Merkaptanentwicklung in etwa gleicher Ausbeute VII. Schmp. 289—293° (Zers.).

---

*) Bei Einwirkung während 3½ Stunden entsteht eine farblose, kristalline Substanz vom Schmp. (aus abs. Äthanol) 221—223° (Zers.).

N (ber. für V) 12,77 Gef. N 12,84

7.) Freie Verbindung (VII a)

1 g des vorstehenden Hydrobromids wird in 50 ccm Wasser gelöst. Neutralisiert man die Lösung mit $NaHCO_3$, so scheidet sich VII a in glitzernden Blättchen ab. Diese, aus Wasser umkristallisiert, zersetzen sich unter langsamer Bräunung ab 295°. Schwer löslich in Wasser und praktisch unlöslich[19]) in organischen Lösungsmitteln. Ausb. 0,52 g (89%).

$C_5H_7O_2N_3$ (141,13) Ber. N 29,78 Gef. N 29,97

8.) 2-Äthylmercapto-4-oxy-5-cyan-pyrimidin (VIII)

6,5 g (erheblich größere Ansätze sind zu vermeiden) gut gepulvertes III a oder III b oder ein Gemisch aus beiden (Rohprodukt von 1.)) werden in 25 ccm 12-proc. NaOH etwa 10 Min. auf 40—50° gehalten, wobei unter geringer Mercaptanbildung Lösung eintritt. Darauf kühlt man unbeschadet der sich in manchen Fällen abscheidenden Flocken auf —10° ab und säuert vorsichtig innerhalb 10 Min. durch tropfenweise Zugabe von 10-proc. Salzsäure, die ebenfalls auf —10° abgekühlt wurde, an. Es scheidet sich sofort eine farblose Kristallmasse ab, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Das Pyrimidin VIII zeigt den in der Literatur[8]) angegebenen Schmp. von 220—222° und kann ohne Umkristallisation weiter umgesetzt werden. Ausb. 5 g (96% d. Th.).

9.) 2-Äthylmercapto-4-chlor-5-cyan-pyrimidin (IX)

20 g der gut getrockneten Verbindung VIII werden in 100 ccm frisch dest. $POCl_3$ 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es tritt unter starker HCl-Entwicklung vollständige Lösung ein. Man destilliert das überschüssige $POCl_3$ i. V. ab, kühlt den zurückbleibenden, bräunlich gefärbten Sirup auf —10° ab und setzt dann Eiswasser und Eisstückchen zu. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung wird über $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt IX als Öl zurück; in dieser Form kann es weiter verwandt werden. Durch Destillation bei 163°/13 erhält man ein farbloses Öl, das bald zu Kristallen erstarrt, die, zuvor auf Ton abgepreßt, bei etwa 35—36° schmelzen. IX ist leicht löslich in Methanol, Äther, Äthanol, unlöslich in Wasser. Ein Hydrochlorid ließ sich nicht herstellen. Ausb. 21,8 g (98% d. Th.).

10.) 2-Äthylmercapto-4-chlor-5-aminomethyl-pyrimidin (X)

10 g von IX werden in 150 ccm abs. Äther gelöst und unter mechanischem Rühren zu einer Lösung von 1,95 g $LiAlH_4$[10]) in 300 ccm Äther innerhalb 70 Min. tropfenweise gegeben. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch schwach orange. Durch Zugabe von feuchtem Äther zersetzt man unter anhaltendem Rühren das überschüssige $LiAlH_4$ und die metallorganischen Verbindungen. Die filtrierte äther. Lösung wird über $CaCl_2$ getrocknet, der Hydroxydschlamm im Soxhlet mit Äther extrahiert. X bleibt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels als leicht gefärbter Kristallbrei zurück. Schmp. (aus 75-proc. Äthanol) 112°. Unlöslich in Petroläther, Ligroin, Wasser, löslich in Methanol, Äthanol, Äthylacetat, Aceton, Äther, Xylol. Ausb. 9 g (89% d. Th.).

$C_7H_{10}N_3ClS$ (203,69) Ber. N 20,63 Gef. N 20,43

Im Gegensatz zu IX, dem Ausgangsmaterial, erhält man ein Hydrochlorid, wenn man X in Äther löst und HCl einleitet. Schmp. 182—184° (Zers.).

$C_7H_{10}N_3ClS \cdot HCl$ (240,16) Ber. N 17,50 Gef. N 17,67

11.) 2,4-Dioxy-5-cyan-pyrimidin (XI)

a) 1 g von IX wird in 50 ccm abs. Äthanol gelöst, nach Zugabe von 3 ccm konz. H_2SO_4 kocht man die Lösung 6 Stunden am Rückflußkühler, wobei sich unter Mercaptan-entwicklung ein farbloser, chlorfreier Kristallbrei abscheidet,

der sich nach dem Umkristallisieren aus Wasser identisch mit dem von Johnson und Wheeler[8]) dargestellten 5-Cyan-uracil (XI) erweist. Schmp. 295° (Zers.)[8]). Ausb. fast quantitativ.

b) In 10 ccm Alkohol löst man 4,6 g IX, setzt 50 ccm konz. HCl hinzu, erwärmt 2—2½ Stunden auf dem siedenden Wasserbad und destilliert etwa die Hälfte des Lösungsmittels i. V. ab. Dabei bleibt XI als farblose Kristallmasse in fast quantitativer Ausb. zurück. Durch längeres Erhitzen tritt teilweise schon eine Verseifung zur 2,4-Dioxy-pyrimidin-carbonsäure-(5) ein. Schmp. 295° (Zers.).

c) Durch Eindampfen von IX, in konz. HCl gelöst, auf dem Wasserbad neben teilweiser Verseifung. Schmp. 295° (Zers.).

12.) 4-Amino-2-äthylmercapto-5-cyan-pyrimidin (XII)

In 150 ccm mit Ammoniak gesättigtem abs. Methanol gibt man 20 g von IX und läßt die klare Lösung etwa 12 Stunden im Eisschrank stehen. Danach hat sich ein großer Teil von XII in langen, farblosen Nadeln neben etwas NH_4Cl abgeschieden. Diese werden abgesaugt, das Filtrat i. V. zur Trockne eingedampft, wobei weiteres XII, mit NH_4Cl verunreinigt, kristallin zurückbleibt. Durch Behandeln mit warmem Wasser lassen sich die anorganischen Verunreinigungen entfernen. Schmp. (aus Alkohol) 146°. Huber und Hölscher[37]) geben 142° an. Es ist löslich in Methanol, Äthanol, Äther, unlöslich in Wasser. Ausb. 16,92 g (94% d. Th.).

$C_7H_8N_4S$ (180,23) Ber. N 31,09 Gef. N 31,03

13.) 4-Amino-2-äthylmercapto-5-aminomethyl-pyrimidin (XIII)

a) 4 g 4-Amino-2-äthylmerkapto-5-cyan-pyrimidin (XII) werden in 200 ccm abs. Äther gelöst und während 90 Min. unter mechanischem Rühren zu einer Lösung von 1,3 g $LiAlH_4$[10]) in 250 ccm Äther tropfenweise gegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie für X beschrieben. XIII ist löslich in Methanol, Aceton, Äthylacetat, Äther, Äthanol, unlöslich in Wasser. Schmp. (aus wäßrigem Alkohol oder durch Fällen in alkoholischer Lösung mit Wasser) 148°. Ausb. 3 g (74% d. Th.).

$C_7H_{12}N_4S$ (184,18) Ber. N 30,42 Gef. N 30,58

b) In 50 ccm abs. Methanol löst man 5 g 2-Äthylmercapto-4-chlor-5-aminomethyl-pyrimidin (X), fügt 150 ccm bei 0° mit Ammoniak gesättigtes abs. Methanol hinzu und läßt die Lösung über Nacht stehen. Am anderen Tage destilliert man ⅔ des Alkohols ab und setzt Wasser hinzu. XIII scheidet sich ab und zeigt mit dem nach a) dargestellten XIII keine Schmelzpunktsdepression. Ausb. 3,7 g (83% d. Th.).

14.) 2-Äthylmercapto-4,5-dichlor-pyrimidin (XIV)

In 50 ccm frisch dest. $POCl_3$ werden 6 g 2-Äthylmerkapto-4-oxy-5-chlor-pyrimidin[24]) 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen $POCl_3$ i. V. setzt man Eiswasser hinzu, nimmt das sich abscheidende Öl in Wasser auf und trocknet über $CaCl_2$. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt XIV als farblose Kristallmasse zurück. Es ist leicht löslich in Methanol, Äther, Aceton, unlöslich in Wasser und konz. HCl. Schmp. (aus Äthanol) 199°. Ausb. 6,4 g (97% d. Th.).

$C_6H_6N_2Cl_2S$ (209,10) Ber. N 13,40 Gef. N 13,57

15.) 2-Oxy-4,5-dichlor-pyrimidin (XV)

2 g von XIV werden in einer Porzellanschale 2 mal mit je 10 ccm konz. HCl auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird mit heißem Wasser aufgenommen, aus dem sich farblose, stark lichtbrechende Spieße abscheiden. Schmp. 206°. Ausb. 1,6 g (91% d. Th.).

$C_4H_2ON_2Cl_2 \cdot H_2O$ (183,00) Ber. N 15,31 Gef. N 15,19

16.) 4-Amino-2-oxy-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVI)

5 g von III werden mit 15 ccm konz. HCl gut durchfeuchtet und auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Dabei ist darauf zu achten, daß die am Rand sich abscheidenden Krusten wieder in die noch vorhandene Flüssigkeit getaucht werden. Man nimmt dann in Wasser auf, filtriert von der mit entstandenen Cytosin-carbonsäure-(5) ab und macht mit NH_3 alkalisch, worauf der 4-Amino-2-oxy-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVI) sich in farblosen Nadeln abscheidet. Schmp. 286° (Zers.). Wheeler und Johns[9]) geben 260—275° (Zers.) an. Ausb. 2,5 g (62% d. Th.).

17.) 4-Amino-2-chlor-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVII)

2 g von XVI werden mit 0,1 g NH_4Cl und 2 g PCl_5 vermischt und darauf in 15 ccm frisch dest. $POCl_3$ am Rückflußkühler gekocht (Bad 140—150°). Nach 45 Min. destilliert man das überschüssige $POCl_3$ i. V. ab, setzt zu dem zurückbleibenden Sirup Eiswasser hinzu und neutralisiert vorsichtig mit eiskalter NH_3-Lösung. Der sich abscheidende gelbliche Niederschlag wird nach dem Trocknen in Äthylacetat am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt XVII kristallin zurück, zusammen mit anderen Stoffen, von denen es durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 60-proc. Alkohol getrennt wird. XVII schmilzt dann bei 154—156°. Durch Sublimation bei 110°/14 erhält man farblose, lange Nadeln, die bei 156° schmelzen. Löslich in Äther, Äthylacetat, leicht löslich in Methanol, Äthanol, Isopropanol, Aceton, unlöslich in Wasser. Ausb. 0,09 g (4% d. Th.).

$C_7H_8O_2N_3Cl$ (203,62) Ber. N 20,85 Gef. N 21,12

b) Zu 5 g von XX fügt man 100 ccm bei 0° mit NH_3 gesättigtes Äthanol und läßt die Lösung etwa 12 Stunden im Eisschrank stehen. Danach werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, welche nach dem Waschen mit Wasser zwischen 188—196° schmelzen. Man destilliert nun den Alkohol i. V. ab und erhält durch Umkristallisieren des Rückstandes aus 60-proc. Äthanol den Ester XVII. Schmp. 152°. Ausb. 3,1 g (65% d. Th.).

$C_7H_8N_3Cl$ (203,62) Ber. N 20,85 Gef. N 21,07

18.) 2,4-Diamino-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XVIII)

0,1 g XVII werden in 10 ccm bei 0° mit NH_3 gesättigtem Äthanol gelöst und im Einschlußrohr 90 Min. auf 80° erhitzt. Während der nächsten $1^1/_2$ Stunden steigert man die Temperatur auf 120—135°. Nach dem Abkühlen hat sich XVIII in farblosen Kristallen abgeschieden. Schmp. (aus Äthanol) 207°, entsprechend den Angaben von Wheeler und Johns[9]). Ausb. 0,85 g (94% d. Th.).

19). 2,4-Dioxy-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XIX)

Nach den Angaben von Wheeler, Johnson und Johns[17]).

20). 2,4-Dichlor-pyrimidin-carbonsäure-(5)-äthylester (XX)

10 g Uracil-carbonsäure-(5)-äthylester (XIX) werden mit 4 g PCl_5 in 75 ccm frisch dest. $POCl_3$ 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Danach destilliert man das überschüssige $POCl_3$ i. V. ab und fügt zum erkalteten, öligen Rückstand

gleichzeitig Äther und Eiswasser. Die wäßrige Lösung wird mit viel Äther extrahiert, der zunächst trübe Extrakt mit eiskalter Sodalösung neutralisiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren bleibt ein farbloses Öl zurück, das ohne weitere Reinigung für nachfolgende Reaktionen benutzt werden kann. Es löst sich in Äther, Aceton, Methanol, Äthanol und ist unlöslich in Wasser. Sdp., wie von Ballard und Johnson[41]) angegeben, 145°/11. Ausb. 7 g (58% d. Th.).

21.) 4-Amino-2-chlor-5-oxymethyl-pyrimidin (XXI)

2,4 g von XVII werden — wie für IV beschrieben — mit 0,64 g $LiAlH_4$[10]) zu XXI hydriert. Nach Zugabe von feuchtem Äther trennt man die Hydroxyde von der ätherischen Lösung und extrahiert sie im Soxhlet mit abs. Äthanol. Der Destillationsrückstand des alkoholischen Extraktes wird in Äther aufgenommen. Die vereinigten, über Na_2SO_4 getrockneten ätherischen Lösungen ergeben nach dem Abdampfen des Lösungsmittels XXI leicht gelblich gefärbte Kristalle. Leicht löslich in Methanol, Äthanol, Eisessig, weniger löslich in Aceton, Äther, Chloroform. Schmp. (aus 80-proc. Äthanol) 206° (Zers.). Ausb. 1 g (50% d. Th.).

$C_5H_6ON_3Cl$ (159,58) Ber. N 26,33 Gef. N 26,42

22). 4-Amino-2-chlor-5-brommethyl-pyrimidin-HBr (XXII)

0,6 g von XXI werden in 30 ccm wasserfreiem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 8 ccm bei 0° mit HBr gesättigten Eisessigs 120 Min. auf dem siedenden Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel i. V. ab, wäscht die zurückbleibende Kristallmasse mit Äther und reinigt diese durch Umfällen aus Methanol/Äther. XXI zersetzt sich ab etwa 210°. Ausb. 0,45 g (40% d. Th.).

$C_5H_5N_3ClBr \cdot HBr$ (303,41) Ber. N 13,85 Gef. N 13,79

23). 4-Amino-2-chlor-5-chlormethyl-pyrimidin-HCl (XXIIa)

0,4 g fein gepulvertes, trockenes XXI werden in 50 ccm reinem $CHCl_3$ und 75 ccm $SOCl_2$ mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht, wobei XXI langsam in Lösung geht. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel i. V. wäscht man die zurückbleibende, rötlich gefärbte Kristallmasse mit abs. Äther, reinigt durch Umfällen aus HCl-haltigem Methanol/Äther und erhält so XXIIa[52]), das sich ab 215° zersetzt. Ausb. 0,42 g (75% d. Th.).

$C_5H_5N_3Cl_2 \cdot 2\,HCl$ (250,96) Ber. N 16,75 Gef. N 17,12

24.) 4-Methyl-5-[β-oxyäthyl]-N-[(4-amino-2-chlor-pyrimidyl-(5))-methyl]-thiazoliumchlorid-HCl (XXIII)

0,25 g XXIIa und 0,45 g 4-Methyl-5-(β-oxyäthyl)-thiazol in 10 ccm Isopropanol beläßt man etwa 12 Stunden bei 40—50°, destilliert dann die Hauptmenge des Lösungsmittels ab und reinigt die zurückbleibende Kristallmasse durch mehrmaliges vorsichtiges Umfällen aus Methanol/Aceton. (XXIII) ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Isopropanol, weniger in Aceton, unlöslich in Äther und zersetzt sich ab 240°.

$C_{11}H_{14}ON_4Cl_2\,S \cdot HCl$ (357,69) Ber. N 15,67 Gef. N 15,74

25.) 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-pyridin (XXIV)

Zu 1,2 g $LiAlH_4$[10]) in 350 ccm Äther werden unter mechanischem Rühren innerhalb 30—40 Min. 5 g 2-Methyl-pyridin-essigsäure-(3)-methylester (dargestellt nach Dornow und Schacht[46]) in 100 ccm abs. Äther tropfenweise

[52]) Vgl. H. Andersag u. Westphal, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 2035 (1937).

gegeben. Nach beendeter Zugabe und Zersetzen des überschüssigen $LiAlH_4$ mit wäßrigem Äther filtriert man die Hydroxyde ab, schlämmt sie in $CHCl_3$ auf, leitet CO_2 ein und extrahiert mit $CHCl_3$ mehrere Stunden in einer Soxhletapparatur. Die Ätherlösung wie auch die vereinigten $CHCl_3$-Extrakte werden über K_2CO_3 getrocknet. Beim Abdampfen der Lösungsmittel bleibt das 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-pyridin (XXIV) sofort kristallin zurück und kann ohne Reinigung zu weiteren Umsetzungen benutzt werden. Schmp. in Übereinstimmung mit der Literatur[47]) 61°. Ausb. 3,2 g (86% d. Th.).

26.) 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-N-[(4-amino-2-äthylmercapto-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid (XXV)

Zu 0,32 g von V, in 30 ccm Isopropanol heiß gelöst, gibt man 0,41 g 2-Methyl-3-(β-oxyäthyl)-pyridin (XXIV) und beläßt die Lösung 12 Stunden bei 40—50°. Aufarbeitung wie für VI beschrieben. Durch Umfällen aus Methanol/Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 165°. Ausb. 0,1 g (27% d. Th.).

$C_{15}H_{21}ON_4BrS$ (385,33) Ber. N 14,54 Gef. N 14,83

27.) 3-(β-Oxyäthyl)-N-[(4-amino-2-äthylmercapto-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid (XXVI)

Zu 0,32 g von V, in 30 ccm Isopropanol heiß gelöst, gibt man 0,37 g 3-(β-Oxyäthyl)-pyridin (dargestellt nach Dornow und Schacht[47])) und hält die klare Lösung 12 Stunden auf 40—50°. Aufarbeitung wie für VI beschrieben. Durch Umfällen aus Isopropanol/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 177° (Zers.). Ausb. 0,25 g (69% d. Th.).

$C_{14}H_{19}ON_4BrS$ (371,30) Ber. N 15,09 Gef. N 15,04

28.) 3-Acetyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-HBr (XXVII)

1,2 g 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-dihydrobromid und 1,05 g 3-Acetyl-pyridin (Hydrochlorid hygroskopisch, Schmp. 182°; Hydrobromid, große Tafeln, Schmp. 144°) werden in 40 ccm Isopropanol gelöst. Nach 48-stünd. Stehen bei 40—50° saugt man die ausgeschiedenen derben Kristalldrusen ab und wäscht mit eiskaltem Isopropanol und Äther nach. Aus dem Filtrat, das man i. V. einengt, erhält man weitere Mengen an Reaktionsprodukt. Schmp. 228°, Lit.[49]) 225°.

29.) Thiosemicarbazon des 3-Acetyl-N-[(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl]-pyridiniumbromid-HBr (XXVIII)

0,28 g Thiosemicarbazid werden in 8 ccm Wasser heiß gelöst, hinzu fügt man 0,6 g des unter 28.) beschriebenen Hydrobromids (XXVII) und hält die Lösung einige Zeit im Sieden. Der nach dem Abkühlen anfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Schmp. (aus Wasser) 232—234° (Zers.). Ausb. 0,57 g (78% d. Th.).

$C_{14}H_{18}N_7BrS \cdot HBr \cdot H_2O$ (494,26)	Ber.	C 34,02	H 4,28	N 19,84
	Gef.	» 33,75	» 4,46	» 19,51, 19,81

Über die katalytische Hydrierung aliphatischer Nitroverbindungen

Über aliphatische Nitroverbindungen IX

Von *Alfred Dornow*, *Otto Hahmann* und *Rudolf Oberkobusch*

Die Reduktion aliphatischer Nitroverbindungen führt je nach Art der gewählten Reduktionsmittel und der Reduktionsbedingungen zu Oximen, Hydroxylaminen oder Aminen. Bei der katalytischen Hydrierung werden meistens Amine erhalten. So glaubten wir durch Reduktion der von uns früher beschriebenen α-Nitro-β-alkylaminocarbonsäureester[1]) α,β-Diamino-carbonsäureester erhalten zu können.

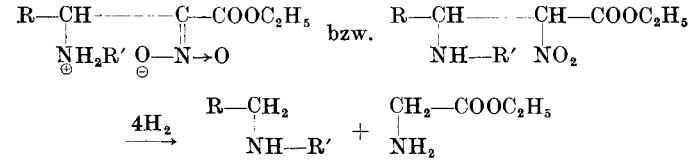
Diese α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureester sind durch Umsetzung eines Aldehyds mit Nitroessigester in Gegenwart von primären Aminen leicht zugänglich. Auf diese Weise wurden zunächst noch einige neue Vertreter dieser Stoffklasse dargestellt. Bei Verwendung von Äthylamin und Nitroessigester entstehen mit Acetaldehyd α-Nitro-β-äthylamino-buttersäureester, mit Propionaldehyd α-Nitro-β-äthylamino-valeriansäureester, mit Isobutyraldehyd α-Nitro-β-äthylamino-β-isopropyl-propionsäureester, mit Chloral α-Nitro-β-äthylamino-γ-trichlor-buttersäureester und mit Glyoxylsäureester 1-Nitro-2-äthylamino-bernsteinsäureester. Wird an Stelle des Äthylamins ein anderes primäres Amin benutzt, so gelangt man, wie vorauszusehen, zu den entsprechend in β-Stellung an der Aminogruppe substituierten α-Nitro-carbonsäureestern. Aus Acetaldehyd wurde durch Umsetzung mit Butylamin und Nitroessigester α-Nitro-β-butylamino-buttersäureester, aus Butyraldehyd α-Nitro-β-butylamino-β-propyl-propionsäureester gewonnen.

Die Hydrierung dieser α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureester in alkoholischer Lösung mit Platinoxyd als Katalysator verlief nun nicht im erwarteten Sinne. Selbst unter diesen milden Bedingungen tritt Spaltung einer C—C-Bindung ein. Neben Glykokollester werden hierbei die entsprechenden sekundären Amine gewonnen. Die Sprengung des Moleküls tritt also an der Stelle ein, an der auch die C—C-Bindung zur Darstellung der Ausgangsstoffe geknüpft wird; denn die Bildung der α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureester*) erfolgt

[1]) A. Dornow u. A. Frese, Liebigs Ann. Chem. **581**, 216 (1953).

*) Gegen die Annahme, daß es sich bei diesen zur Hydrierung benutzten Ausgangsstoffen nur um Salze aus Schiffschen Basen und Nitroessigester handelt, sprechen verschiedene Feststellungen, z. B. folgende: Die Addukte entstehen fast augenblicklich auch durch Anlagerung aliphatischer Amine an die C—C-Doppel-

sehr wahrscheinlich durch Anlagerung des Nitroessigesters an die intermediär aus Aldehyd und primärem Amin entstehende C—N-Doppelbindung der Schiffschen Base in einer Reaktion, die bereits bei 0° in Ligroin fast augenblicklich abläuft.



Von den durch diese Reaktion erhaltenen z. T. noch unbekannten sekundären Aminen, ist das Äthyl-(α-furfuryl)-amin in freiem Zustand oder als Hydrochlorid an der Luft nicht beständig. Die Hydrierung des α-Nitro-β-äthylamino-γ-trichlor-buttersäureesters führt zum Äthyl-(β-dichloräthyl)-amin-hydrochlorid. Ein Chloratom wird aus der Trichlorverbindung hydrierend abgespalten.

Für die hier beschriebene Sprengung der C—C-Bindung in den α-Nitro-β-amino-carbonsäureestern scheint die benachbarte Estergruppe von Bedeutung zu sein. Bei gleichartiger Spaltung wie bei den α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureestern hätte das 2-Nitro-1-anilino-1-phenyläthan Methylamin und Benzylanilin ergeben müssen. Unter gleichen Versuchsbedingungen wurde jedoch Anilin abgespalten und 1,4-Dinitro-2,3-diphenyl-butan erhalten, das schon früher Sonn und Schellenberg durch katalytische Hydrierung von ω-Nitrostyrol gewonnen hatten[2]). In gleicher Weise ist jetzt die früher beschriebene katalytische Hydrierung des 1-Nitro-2-anilino-1,2-diphenyl-äthans zu erklären[3]). Auch hierbei wird Anilin abgespalten, das mit p-Nitrobenzoylchlorid die isolierte Verbindung, das Anilid ergab.

Die Reduktion von α-Nitrocarbonsäureestern, die in Nachbarstellung keine substituierte Aminogruppe besitzen, verläuft dagegen in erwarteter Weise. Mit Platinoxyd als Katalysator wurde aus α-Nitro-β-indolyl-propionsäureäthylester über den α-Aminosäureester d,l-Tryptophan erhalten. Die Hydrierung dieser aus Gramin

bindung von α-Nitrozimtsäureestern (vgl. J. van der Lee, Recueil Trav. chim. Pays-Bas, **48**, 1139 (1929)). Das Acetylderivat eines solchen α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureesters konnte bei der Umsetzung von Furfuryliden-methylamin und Nitroessigester in Essigsäureanhydrid isoliert werden (vgl. S. 42 dieses Bandes). Der Vergleich der Ultrarotspektren des Diäthylammoniumsalzes von Nitroessigester, des Adduktes aus Nitroessigester und einer Schiffschen Base (p-Chlorbenzaläthylamin) und der Schiffschen Base selbst spricht für eine innere Salzstruktur, wie sie auch von J. van der Lee angenommen wurde. Die eigenartig leicht verlaufende C—C-Spaltung bei der Hydrierung soll weiter verfolgt werden.

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1513 (1918).

[3]) A. Dornow u. F. Boberg, Liebigs Ann. Chem. **578**, **99** (1952).

mit Nitromalonester und partieller Verseifung gewonnenen Nitroverbindung mit Raney-Nickel bei 110 Atm. ist bereits von Lyttle und Weisblat beschrieben worden[4]). Es sei erwähnt, daß auch bei der Umsetzung anderer Mannich-Basen Nitromalonester an Stelle von Nitroessigester zur Darstellung von α-Nitrocarbonsäureestern verwendet werden kann. Durch partielle Verseifung der entstehenden substituierten Malonester gelangt man dann zu den freien Nitroverbindungen, während sich bei der Umsetzung von Mannich-Basen mit Nitroessigester bei 0° in Ligroin die entsprechenden gut kristallisierenden Salze bilden[5]).

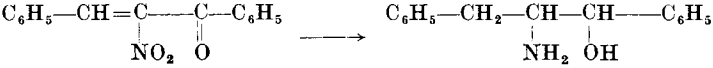
Über die katalytische Hydrierung von Salzen der Nitroverbindungen ist bisher unseres Wissens nichts bekannt. Wir hydrierten zunächst einige Ammoniumsalze des Nitroessigesters. Während das Äthylammoniumsalz neben freiem Äthylamin quantitativ Glykokollester liefert, ergab die Reduktion des Diäthylammoniumsalzes ein bisher nicht aufgeklärtes farbloses, basisches Öl, dessen Siedepunkt bei 13 mm um 43° höher liegt als der des Glykokollesters. Die Zersetzung an der Luft erfolgt aber sehr schnell unter Entwicklung von Diäthylamin, so daß keine brauchbaren Analysenwerte erzielt werden konnten.

Die aus Nitroessigester und Aldehyden in Gegenwart von Aminen über die Nitroamine erhältlichen substituierten Dinitroglutarsäureester ergaben bei der Hydrierung als Salze oder auch als freie Verbindungen ebenfalls keine definierten Substanzen. Obwohl immer die Aufnahme von 6 Molen Wasserstoff festgestellt wurde, waren die erwarteten 1,3-Diamino-glutarsäureester nicht zu isolieren. Es werden hierbei neutral reagierende, stark fadenziehende Produkte erhalten, die vermutlich durch Kondensation aus den sich zunächst bildenden 1,3-Diaminoglutarsäureestern entstehen. Ähnliche Versuchsergebnisse fanden wir bei der Hydrierung des freien 1-Nitro-2,4-diphenyl-1-carbäthoxy-butanon-(4), das durch Anlagerung von Nitroessigester an Benzalacetophenon mit Äthylamin als Katalysator als freie Verbindung in fast quantitativer Ausbeute zu erhalten ist. Das Reduktionsprodukt ist weder destillierbar noch zur Kristallisation zu bringen. Bei der Behandlung mit trockenem Chlorwasserstoff tritt zunächst ein Hydrochlorid auf, das sich aber sehr bald in ein zähes, fadenziehendes Öl verwandelt und i. V. in eine schwammartige, voluminöse, harte Masse übergeht.

Die Hydrierung eines carbäthoxy-freien Nitroketons verlief dagegen unter Bildung definierter Verbindungen. Das α-Nitrochalkon,

[4]) J. Amer. chem. Soc. **69**, 2118 (1947).
[5]) A. Dornow u. H. Thies, Liebigs Ann. Chem. **581**, 219 (1953).

das bereits von H. Wieland mit anderen Reduktionsmitteln behandelt wurde, lieferte bei der katalytischen Hydrierung im wesentlichen den erwarteten Aminoalkohol, das 2-Amino-1,3-diphenyl-propanol-(3) neben einer geringen Menge des schon von H. Wieland durch Einwirkung von Zink und Salzsäure erhaltenen 3,6-Dinitro-1,2,4,5-tetraphenyl-cyclohexan-diols-(1,2)[6]).



Die Hydrierung der ω-Nitro-γ-keto-n-capronsäure ist bereits beschrieben worden[7, 8]). Sie wird vom Furfurol ausgehend über das Furylnitroäthylen und anschließender Spaltung des Furanringes mit Säure erhalten[9]). Grundmann und Ruske reduzierten sie mit Palladium als Katalysator zur ω-Amino-γ-keto-n-capronsäure; mit Raney-Nickel bei Normalwasserstoffdruck wird diese Säure in nur 20-proc. Ausbeute gewonnen; der Rest besteht aus Polymerisationsprodukten, deren Menge bei schärferen Bedingungen ansteigt. Bei 225—240° und 100 Atm. bildet sich unter Abspaltung von Ammoniak γ-Caprolakton[7]). Moldenhauer und Mitarbeiter erhielten durch Hydrierung mit Palladium ebenfalls die ω-Amino-γ-keto-n-capronsäure. Mit Platin als Katalysator wird jedoch die ω-Amino-γ-oxy-n-capronsäure gebildet[8]).

Vor längerer Zeit*) haben wir uns ebenfalls mit der Hydrierung dieser Säure und einiger Derivate mit Platinoxyd als Katalysator befaßt. Wir erhielten hierbei die ω-Amino-γ-oxy-n-capronsäure in etwa 50-proc. Ausbeute, die mit Diazomethan in den Ester übergeführt wurde. Die Hydrierung des Methylesters sowie des Äthylesters dieser Nitro-keto-capronsäure führte nicht zu den erwarteten Estern. Bei der Hydrierung des Methylesters wird Ammoniak abgespalten, aus dem Äthylester entsteht vermutlich das Lakton der Oxaminocapronsäure. Das leicht zu erhaltene Phenylhydrazon der Ketosäure gibt bei der Hydrierung nach Adams nicht die Diaminoverbindung; die Nitrogruppe wird zwar reduziert, der Phenylhydrazonrest bleibt aber im Reduktionsprodukt erhalten.

Über die Reduktion von Nitroverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid wird demnächst berichtet.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir den Farbwerken Hoechst, insbesondere Herrn Direktor Prof. Dr. Gustav Ehrhart.

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3015 (1903).
[7]) Chem. Ber. **86**, 939 (1953).
[8]) Liebigs Ann. Chem. **583**, 50 (1953).
[9]) J. Thiele u. H. Landers, Liebigs Ann. Chem. **369**, 303 (1909).
*) Diplomarbeit R. Oberkobusch, Hannover [1949]; s. a. Anm. Liebigs Ann. Chem. **583**, S. 53 (1953).

Beschreibung der Versuche

Katalytische Hydrierung von α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureestern

Der Ester wurde jeweils in Äthanol suspendiert und mit etwa 200 mg Adams-Katalysator mit einem Wasserstoffüberdruck von 3,4 Atm. hydriert. Das Reaktionsprodukt wurde nach 7—10 Stunden aufgearbeitet. Es wurde vom Platin abfiltriert und der Alkohol i. V. bei 35° abdestilliert. Aus dem zurückbleibenden Öl wurden in abs. Äther durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff die Hydrochloride gefällt. Der Niederschlag wurde aus Alkohol bis zur Schmelzpunktkonstanz umkristallisiert.

Aus der Mutterlauge konnte in vielen Fällen reines Glykokollester-hydrochlorid gewonnen werden.

Die reduzierten α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureester sind in nebenstehender Tabelle zusammengestellt.

Die sekundären Amine ohne Analysenangaben besitzen die in der Literatur angegebenen Daten.

Die Hydrierung unter Normaldruck ergibt dieselben Resultate; sie erfordert jedoch die 3—4-fache Zeit. Außerdem sind die Ausbeuten geringer, und es entstehen mehr harzige Produkte infolge teilweiser Zersetzung der Ausgangsstoffe während der Hydrierung.

Das Äthyl-(α-furfuryl)-amin ist in freier Form und auch als Hydrochlorid sehr luftempfindlich und zersetzlich; es ließ sich nicht analysenrein gewinnen. Im Vak. ist es unzersetzt destillierbar. Sdp. 99—102°/26.

Die α-Nitro-β-alkylamino-carbonsäureester wurden durch Kondensation äquimolekularer Mengen Aldehyd, Nitroessigester und prim. Amin bei 0° in Ligroin erhalten[1]).

α-Nitro-β-äthylamino-γ-trichlorbuttersäureäthylester

Äquimolekulare Mengen Chloral, Nitroessigester und Äthylamin wurden bei 0° in Ligroin zusammengegeben. Der ausfallende Niederschlag wurde nach 10 Min. durch Reiben kristallin. Schmp. 95,5°. Ausbeute 84% d. Th.

$C_8H_{13}O_4N_2Cl_3$ (307,6) Ber. N 9,11 Gef. N 9,30

α-Nitro-β-butylamino-β-propyl-propionsäureäthylester

Äquimolekulare Mengen Butyraldehyd, Nitroessigester und Butylamin wurden bei 0° in Ligroin zusammengegeben. Der ausfallende Niederschlag wurde nach längerem Reiben kristallin. Er wurde mit Äther gewaschen. Schmp. 93—95°. Ausbeute 64% d. Th.

$C_{12}H_{24}O_4N_2$ (260,3) Ber. N 10,77 Gef. N 10,88

Katalytische Hydrierung des Diäthylammonium-aci-α-nitro-β-oxy-β'-trichlormethyl-propionsäureäthylesters[10])

Die Hydrierung erfolgte in gleicher Weise wie in den vorigen Versuchen. Nachdem vom Katalysator abfiltriert war, wurde der Alkohol i. V. abdestilliert. Als Rückstand blieb ein braunes Öl und ein Kristallbrei. Äther löste das Öl, die Kristallmasse blieb ungelöst. Diese wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 215—217°. Diäthylamin-hydrochlorid. Mischschmelzpunkt

[10]) A. Dornow u. G. Wiehler, Liebigs Ann. Chem. **578**, 119 (1952).

	Ausgangsstoffe	Hydrierungsprod.	Salze	Mol.Gew.	Ber.	Gef.	Schmp.	% Ausb.
1.	α-Nitro-β-äthylamino-β-(p-chlorphenyl)-propionsäureäthylester	Äthyl-(p-chlorbenzyl)-amin	$C_9H_{13}NCl$	206,23	C 52,48 H 6,35 N 6,79 Cl 34,39	52,40 6,22 6,70 34,19	234—235°	71
2.	α-Nitro-β-äthylamino-β-isobutylpropionsäureäthylester	Äthyl-isoamylamin	$C_7H_{18}NCl$	151,67	C 55,43 H 11,96 Cl 23,38	55,36 11,67 23,24	205—206°	36
3.	α-Nitro-β-äthylamino-β-propylpropionsäureäthylester	Äthyl-butylamin	$C_6H_{16}NCl$	137,65	N 10,18 Cl 25,75	10,50 25,86	194—195°	36
4.	α-Nitro-β-äthylamino-β-(α-furyl)-propionsäureäthylester	Äthyl-(α-furfuryl)-amin					Sdp. Base: 99—102°/26	
5.	α-Nitro-β-äthylamino-β-isopropylpropionsäureäthylester	Äthyl-isobutylamin					209°	52
6.	α-Nitro-β-äthylamino-valeriansäureäthylester	Äthyl-propylamin					224—225°	56
7.	α-Nitro-β-äthylamino-buttersäureäthylester	Diäthylamin					215—217°	55
8.	α-Nitro-β-äthylamino-γ-trichlorbuttersäureäthylester	Äthyl-(β-dichloräthyl)-amin	$C_4H_{10}NCl_3$	178,50	C 26,91 H 5,65 Cl*) 59,59 Cl 19,87	26,83 5,65 59,40 20,61	subl. 260°	60
9.	1-Nitro-2-äthylamino-bernsteinsäureäthylester	Äthylaminoessigsäureäthylester	$C_6H_{14}O_2NCl$	167,64	C 42,98 H 8,42 N 8,36	42,35 8,57 8,63	137°	45
10.	α-Nitro-β-butylamino-β-propylpropionsäureäthylester	Dibutylamin	$C_8H_{20}NCl$	165,71	N 8,46 Cl 21,40	8,84 21,37	283°	47
11.	α-Nitro-β-butylamino-buttersäureäthylester	Äthyl-butylamin (s. a. Nr. 3)	$C_6H_{16}NCl$	137,65			194—195°	34

*) Ges. Chlor und ion-geb. Chlor.

ohne Depression. Die Ätherlösung wurde mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgefällte Glykokollesterchlorhydrat schmolz nach dem Umkristallisieren bei 144°. Mischschmp. ohne Depression. Aus der ätherischen Restlösung wurde der Äther abdestilliert; der Rückstand siedete konstant bei 144 bis 147°. Dichloräthylalkohol.

Katalytische Hydrierung des 2-Nitro-1-anilino-1-phenyläthan[11])

Dieses Nitroamin wurde in 300 ccm Methanol gelöst und mit 200 mg Adams-Katalysator, wie oben beschrieben, hydriert. Das Hydrierungsprodukt fiel während der Hydrierung in kristalliner Form aus. Es wurde mit dem Katalysator abfiltriert und dann in heißem Aceton gelöst. Noch heiß wurde vom Platin abgesaugt. Beim Abkühlen kristallisierten große, glänzende Blättchen aus, die abgesaugt und nochmals aus Aceton umkristallisiert wurden. Schmp. 238°. Das erhaltene 1,4-Dinitro-2,3-diphenyläthan ist unlöslich in Alkohol, Äther, Petroläther und Benzol, löslich in heißem Aceton und in Eisessig. Ausbeute 86% d. Th.

$C_{16}H_{16}O_4N_2$ (300,3)	Ber.	C 63,99	H 5,37	N 9,33
	Gef.	» 63,97	» 5,29	» 9,24

Aus der Methanollösung wurden 80% d. Th. Anilin gewonnen.

Katalytische Hydrierung von Salzen des Nitroessigesters

a) *Äthylammoniumsalz.* Die Hydrierung erfolgte, wie in den vorherigen Versuchen beschrieben, in alkoholischer Lösung. Das Reduktionsprodukt siedete unzersetzt in einer einheitlichen Fraktion von 44—46°/13. Mit trockenem Chlorwasserstoff fällt aus Äther das Glykokollesterhydrochlorid vom Schmp. 144°. Mischschmp. ohne Depression. Ausbeute 92% d. Th.

b) *Diäthylammoniumsalz.* Durchführung der Hydrierung wie in den vorigen Versuchen. Das gesamte Reduktionsprodukt siedete unzersetzt bei 91°/13. Es ist ein farbloses Öl mit stark aminartigem Geruch. An der Luft bräunt es sich sofort unter Gasentwicklung; dabei entsteht ein braunes, harziges Öl, das in Äther unlöslich ist. Äther löst daraus Diäthylamin. Das braune Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und auch nicht in ein definiertes Derivat übergeführt werden. Eine Analyse des frisch destillierten Hydrierungsproduktes ergab folgende Daten:

C 40,29, 40,30 H 7,15, 7,24 N 13,18

Das Reduktionsprodukt zersetzte sich auch in Äther, wobei sich ebenfalls ein braunes Öl bildet; der Äther enthält dann Diäthylamin in Lösung. Mit trockenem Chlorwasserstoff in Äther fällt Diäthylaminhydrochlorid im Gemisch mit dem braunen Öl. Die Zersetzung verläuft immer unter Gasentwicklung.

Katalytische Hydrierung von 1,3-Dinitroglutarsäureestern

Unter den bisher beschriebenen Bedingungen wurden 1,3-Dinitro-2-phenylglutarsäure-diäthylester, 1,3-Dinitro-2-salicyl-glutarsäure-diäthylester als Diäthylammoniumsalz[10]) sowohl in neutraler wie in essigsaurer Lösung und der 1,3-Dinitro-2-isobutyl-glutarsäure-diäthylester als Äthylammoniumsalz[1]) hydriert. Dabei wurde die zur Reduktion der zwei Nitrogruppen erforderliche Menge von sechs Molen Wasserstoff aufgenommen. Die Reduktionsprodukte waren immer braune, zähe, ätherunlösliche, nicht basische Öle. Sie ließen sich weder destillieren noch zur Kristallisation bringen oder in eine definierte Verbindung überführen.

[11]) Ch. D. Hurd u. J. S. Strong, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4813 (1950).

Katalytische Hydrierung des α-Nitro-β-indolyl-propionsäure-äthylesters

Der Ester wurde wie in den vorigen Versuchen hydriert und anschließend das braune Reduktionsprodukt vier Stunden mit 10-proc. wäßriger Natriumhydroxydlösung unter Rückfluß verseift. Noch heiß wurde die alkalische Lösung mit Aktivkohle geschüttelt. Dann wurde mit Eisessig auf einen p_H-Wert von 5,9 gebracht. Es fiel ein brauner Niederschlag, der abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wurde. Er wurde in 33-proc. Alkohol heiß gelöst, wieder mit Aktivkohle heiß behandelt, heiß filtriert und unter Reiben gekühlt. Es kristallisierten glitzernde Blättchen aus, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wurden. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus 33-proc. Alkohol schmolz das d,l-Tryptophan bei 264—266°.

α-Nitro-γ-benzoyl-buttersäureäthylester

13,4 g β-Dimethylamino-propiophenon und 15,4 g Nitromalonester wurden in Xylol gelöst und in einen Dreihalskolben gebracht, der mit Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr versehen war. Unter lebhaftem Rühren wurde ein schneller Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet und diese auf 120° erhitzt. Ab 90° beginnt die Entwicklung von Dimethylamin, die nach $1^1/_2$ Stunden beendet ist. Es wurde noch 5 Stunden weiter erhitzt und gerührt. Die abgekühlte rote Lösung wurde 2-mal mit je 20 ccm 10-proc. Salzsäure, danach mit 20 ccm Wasser, dann 2-mal mit je 20 ccm 5-proc. Natronlauge und dann 2-mal mit je 20 ccm Wasser gewaschen. Darauf wurde die Xylol-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. V. abdestilliert, wobei ein rotes Öl, das nicht kristallin wurde, zurückblieb. Dieses Öl wurde in 125 ccm abs. Äther gelöst und im Eisbad gekühlt. Unter lebhaftem Rühren wurde alkoholische Natriumäthylatlösung zutropfen lassen (1,53 g Natrium in 75 ccm abs. Alkohol) und noch sechs Stunden weiter gerührt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und 2-mal mit 40 ccm abs. Äther gewaschen, in einen Scheidetrichter gebracht und mit 60 ccm abs. Äther bedeckt. Dann wurde mit 10-proc. Salzsäure unter Schütteln angesäuert bis der Niederschlag verschwunden war. Es wurde vom Wasser abgetrennt, die wäßrige Phase mit 25 ccm Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen 2-mal mit je 50 ccm Wasser gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Darauf wurde der Äther abdestilliert. Zurück blieb ein fast farbloses Öl. Ausbeute 13,9 g (70,5% d. Th.).

Zur Reinigung und Identifizierung des α-Nitro-γ-benzoyl-buttersäureäthylesters wurde er in das Diäthylammoniumsalz übergeführt. Er wurde in Äther gelöst und Diäthylamin zugefügt. Nach Zusatz einer geringen Menge Petroläther fiel das Salz aus. Es wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 118—119°. Mischschmp. ohne Depression. Ebenso zeigte das Piperidiniumsalz den in der Literatur angegebenen Schmp. von 111°[5]). Das Diäthylammoniumsalz wurde im Scheidetrichter mit abs. Äther bedeckt und mit 10-proc. Salzsäure der Ester wieder in Freiheit gesetzt. Der Endpunkt der Neutralisation ist erreicht, wenn der Niederschlag unter Schütteln verschwunden ist. Nach dem Trocknen des Äthers mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers erhält man den freien α-Nitro-γ-benzoylbuttersäureäthylester. Er wurde aus Petroläther umkristallisiert; im Eis/Kochsalz-Gemisch wird das farblose Öl fest. Schmp. 18—19°.

$C_{13}H_{15}O_5N$ (265,3) Ber. N 5,28 Gef. N 5,24

1-Nitro-2,4-diphenyl-1-carbäthoxy-butanon-(4)

Äquimolekulare Mengen Benzalacetophenon und Nitroessigester wurden bei 0° in Ligroin zusammengegeben und als Katalysator einige Tropfen einer Äthylamin-Lösung zugefügt. Nach 12 Stunden ist das Anlagerungsprodukt auskristallisiert. Schmp. 116—117° (Alkohol). Ausbeute 95,5% d. Th.

$C_{19}H_{20}O_5N$ (342,4) Ber. N 4,11 Gef. N 4,31

Katalytische Hydrierung. Es wurde wie in den vorigen Versuchen hydriert. Das Reduktionsprodukt war ein gelbes Öl, das nicht kristallin wurde und nicht destillierbar war. Mit trockenem HCl in abs. Äther fiel ein weißer Niederschlag, der nach ganz kurzer Zeit tiefgrün, zäh und fadenziehend wurde. Er konnte nicht kristallin erhalten werden.

Katalytische Hydrierung von α-Nitrochalkon[6])

Die Hydrierung erfolgte in Essigester mit Adams-Katalysator. Als Reduktionsprodukte erhielten wir ein braunes Öl und eine geringe Menge kristalliner Substanz. Das Öl ging mit Äther in Lösung, die Kristalle lösten sich nicht. Sie ließen sich aus Eisessig umkristallisieren. Schmp. 218°. Sie sind identisch mit dem Reduktionsprodukt, das H. Wieland durch Reduktion derselben Verbindung mit Zink und Salzsäure erhielt[6]). Aus einem Teil der ätherischen Lösung wurde mit trockenem Chlorwasserstoff ein Hydrochlorid gefällt, das aus Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 249—250°. Das erhaltene 2-Amino-1,3-diphenylpropanol-(3)-chlorhydrat ist identisch mit dem Salz des Reduktionsprodukts aus Isonitrosobenzylacetophenon[12]). Mischschmp. ohne Depression. Aus dem anderen Teil der ätherischen Lösung wurde mit wasserfreier Oxalsäure das Oxalat gefällt. Schmp. 188—190° (Butanol). Mischschmp. ohne Depression. Ausbeute 71% d. Th.

ω-Amino-γ-oxy-n-capronsäure

5 g ω-Nitro-γ-keto-n-capronsäure wurden in 50 ccm Methanol gelöst und mit 0,1 g Platinoxyd hydriert. Nach 13-stündigem Schütteln war die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Entfernen des Katalysators und Abdampfen des Methanols zur Hälfte schieden sich bei guter Kühlung kristalline Büschel ab. Daneben blieb stets ein stickstoffhaltiges Öl zurück. Die Kristalle wurden aus Methanol/Äther umgelöst. Schmp. 193°. Ausbeute 48% d. Th.

$C_6H_{13}O_3N$ (147,2)	Ber.	C 48,98	H 8,91	N 9,52
	Gef.	» 48,78	» 9,00	» 9,87

ω-Amino-γ-oxy-n-capronsäuremethylester

Durch Umsetzung der freien Säure mit gut getrockneter ätherischer Diazomethanlösung entsteht der Methylester, der thermisch sehr empfindlich ist. Das Hydrochlorid fällt als Öl an und zeigte sich als hinreichend analysenrein. Ausbeute 84% d. Th.

$C_7H_{16}O_3NCl$ (197,7)	Ber.	C 42,50	H 8,16	N 7,09
	Gef.	» 42,10	» 7,94	» 7,31

Methylester der ω-Nitro-γ-keto-n-capronsäure

Mit Methanol und 2—3 Tropfen Schwefelsäure nach der üblichen Methode dargestellt. Sdp. 132°/1. Ausbeute 70% d. Th.

$C_7H_{11}O_5N$ (169,2) Ber. N 7,41 Gef. N 7,66

Die Darstellung des Äthylesters erfolgte auf analogem Wege. Sdp. 150 bis 152°/1. Ausbeute 70% d. Th.

$C_8H_{13}O_5N$ ((183,2) Ber. N 6,89 Gef. N 6,82

Hydrierung des Äthylesters

5 g des Esters wurden in Methanol gelöst und wie in dem vorherigen Beispiel beschrieben hydriert und aufgearbeitet. Es blieb ein Öl zurück, das nach kurzer Zeit kristallin wurde. Nach dem Umlösen aus Methanol/Äther erhielten wir farbl.

[12]) J. Algar, A. Hikey u. P. S. Sherry, C. A. **1943**, 6659

Kristalle vom Schmp. 136—137°. Ausbeute 3 g. Die Substanz ist schwer löslich in Benzol, Chloroform, Äther und Aceton, leicht löslich in Wasser und Methylalkohol.

$C_6H_{11}O_2N$ (129,2) Ber. C 55,77 H 8,59 N 10,85
Gef. » 55,43 » 8,59 » 10,95

Phenylhydrazon der Nitroketocapronsäure

10 g der Säure wurden in wenig Wasser gelöst und mit der äquivalenten Menge einer wäßrigen Lösung von reinem Phenylhydrazinacetat versetzt. Nach wenigen Augenblicken setzt Trübung ein, und es scheidet sich das Phenylhydrazon als Öl ab, das durch Anreiben kristallin wird. Ausbeute quantitativ. Schmp. 102° (Zers. ab 100°) (Methanol/Wasser). Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton und Äther, schwer löslich in Wasser, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Benzin.

$C_{12}H_{15}O_4N_3$ (248,3) Ber. N 15,82 Gef. N 15,89

Katalytische Hydrierung des Phenylhydrazons

2,5 g des Phenylhydrazons wurden in 30 ccm Methanol hydriert. Nach 24 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Abdampfen etwa der Hälfte des Lösungsmittels fielen aus der stark gekühlten Lösung dicke Nadeln vom Schmp. 158°. Daneben wird wiederum ein nicht destillierbares Öl erhalten, das nicht näher untersucht wurde. Ausbeute an kristallisiertem Reduktionsprodukt 45,5%.

$C_{12}H_{19}O_2N_3$ (237,3) Ber. N 17,73 Gef. N 17,96

Zur Kenntnis organischer Sulfonsäuren VI. Mitteilung*)

Anlagerung von Bisulfiten an Allylalkohol sowie ein einfaches Verfahren zur Gewinnung von Propansulton

Von *Johann Heinrich Helberger*

(Instituto de Química, Universität Tucumán, Argentinien)

(Eingelaufen am 22. März 1954)

Im Rahmen einer ausführlichen Abhandlung über die Anlagerung von Bisulfit an aliphatische Doppelbindungen, die nicht durch die Nachbarschaft einer Carbonyl- oder Carboxylgruppe oder

*) V. Mitt.: Liebigs Ann. Chem. **586**, 158 (1954).

anderer negativierender Gruppen aktiviert sind, untersuchten Kharasch, May und Mayo[1]) auch das Verhalten des Allylalkohols. Die genannten Autoren konnten die interessante Feststellung machen, daß diese Anlagerungen nur in Gegenwart von Sauerstoff abgebenden Mitteln vonstatten gehen; unter peinlichem Sauerstoffausschluß, gegebenenfalls in Gegenwart von Antioxydantien wie Hydrochinon jedoch keinerlei Anlagerung erfolgt. So erklärt es sich, daß ältere Autoren bei der Durchführung der Anlagerung des Bisulfits an Allylalkohol im Einschlußrohr bei Temperaturen oberhalb 100° besonders schlechte Ausbeuten an Umsetzungsprodukten erhielten, weil sie unbewußt unter praktisch anaeroben Bedingungen gearbeitet hatten. Die amerikanischen Autoren nehmen daher für diese Art der Anlagerungsreaktionen einen Radikalketten-Mechanismus an; nach ihnen sind es die bei der Autoxydation des Bisulfits anzunehmenden freien Radikale, welche die ungesättigte Verbindung angreifen und damit die eigentliche Anlagerungsreaktion zur Auslösung bringen. Die Endprodukte dieser Reaktion sind Sulfation und das Salz einer organischen Sulfonsäure, wobei das Verhältnis der Mengen dieser beiden lediglich von der Art der verwendeten organischen Verbindung abhängig sein soll. Im Fall des Allylalkohols genügen nach Kharasch und seinen Mitarbeitern bereits kleine Mengen von Sauerstoff, um die Reaktion zur Auslösung zu bringen, und dementsprechend bewirken sie die Anlagerung durch etwa zehnstündiges Kochen der Komponenten in wäßriger Lösung unter gleichzeitigem Durchperlenlassen von Luft. Bei der gemeinsam mit H. M. Fischer[2]) durchgeführten Nacharbeitung dieser Arbeitsweise war festgestellt worden, daß die von den amerikanischen Chemikern angegebenen Ausbeuten an Rohsulfonat erreicht werden, daß in diesen Rohsalzen jedoch nicht mehr als 30—40% d. Th. (ber. auf Allylalkohol) an reinem 1-oxypropan-3-sulfonsaurem Salz enthalten ist, entstanden entsprechend der Gleichung:

$$CH_2{=}CH{\cdot}CH_2OH + MeHSO_3 \longrightarrow MeSO_3{\cdot}CH_2{\cdot}CH_2{\cdot}CH_2OH \ (Me = K, Na, NH_4)$$

Die Hauptmenge des Umsetzungsproduktes besteht aus amorphen Salzen noch unbekannter Konstitution, die sich durch ihre Schwerlöslichkeit in starkem Alkohol gegenüber den darin viel leichter löslichen Salzen der 1-Oxypropan-3-sulfonsäure auszeichnen. Zwar ist eine Reinabtrennung nur im Fall der Kaliumsalze möglich; das 1-oxypropan-3-sulfonsaure Kalium kristallisiert aus 90-proc. Alkohol praktisch rein aus. So gereinigtes Kaliumsalz konnte über die freie Oxypropansulfonsäure mit etwa 90-proc.

[1]) J. org. Chemistry **3**, 175 (1939); dort weitere ausführliche Literaturangaben.
[2]) Quinto Congreso Sudamericano de Quimica, Resúmenes de los Trabajos **1951**, 60.

Ausbeute in Propansulton umgewandelt werden. Dagegen war, wie schon früher mit H. M. Fischer festgestellt worden war, aus den in Alkohol schwer löslichen Salzen kein Sulton zu gewinnen.

In der Arbeit von Kharasch und Mitarbeitern wird zwar ein chemisch eindeutiger Konstitutionsbeweis für das bei der Anlagerung von Bisulfit an Allylalkohol immer entstandene 1-oxypropan-3-sulfonsaure Salz geführt; doch vermißt man quantitative Angaben über die wirkliche Ausbeute an reinem Oxypropansulfonat, und der Umstand, daß bei der beschriebenen Arbeitsweise stets große Mengen an Salzen entstehen, die von 1-Oxypropan-3-sulfonat völlig verschieden sind, findet keine Erwähnung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, gerade die quantitativen Verhältnisse dieser Anlagerungsreaktion zu untersuchen, und vor allem die Bedingungen ausfindig zu machen, unter denen die Salze der 1-Oxypropan-3-sulfonsäure ausschließlich entstehen; denn diese können bei entsprechender Reinheit, wie schon erwähnt, leicht und mit praktisch quantitativen Ausbeuten in Propansulton umgewandelt werden, für welches zu Beginn dieser Untersuchungen ein ergiebiges Herstellungsverfahren noch fehlte.

Zunächst versuchte Modifikationen des Kharasch-Verfahrens brachten keinerlei Ausbeuteverbesserungen; immer bewegten sich die Ausbeuten an 1-Oxypropan-3-sulfonat und dem daraus gewonnenen Propansulton zwischen 30 und 40% und erreichten nur in einem Fall, in dem mit Kaliumbisulfit gearbeitet wurde, ausnahmsweise 50%, ohne daß diese Ausbeute bei späteren Versuchen reproduziert werden konnte. Da half eine zufällige Beobachtung weiter. Es wurde die Beobachtung gemacht, daß bereits beim Mischen von Allylalkohol mit wäßriger Bisulfitlösung bei gewöhnlicher Temperatur eine deutlich wahrnehmbare Erwärmung erfolgt. Schüttelt man eine derartige Mischung weiterhin mit Luft durch, so wird Sauerstoff energisch absorbiert und die Temperatur steigt weiter an, derart, daß die Mischung unter Umständen ins Sieden geraten kann. Gleichzeitig mit dieser Autoxydation erfolgt die Anlagerung des Bisulfits an den Allylalkohol und ist in viel kürzerer Zeit, bei intensivem Schütteln schon in wenigen Minuten, beendet, während nach dem Kharasch-Verfahren vielstündiges Kochen unter Rückfluß als unerläßlich erachtet und angewendet wurde.

Dieser neue und unerwartete Befund zeigte, daß für das Zustandekommen der Anlagerung von Bisulfit an Allylalkohol eine viel größere Menge des ersteren zu Sulfat oxydiert werden muß, als der in der amerikanischen Arbeit aufgestellten Theorie eines Kettenmechanismus entspricht. Nun wäre allerdings zu erwarten gewesen, daß bei einer derart energischen Autoxydation von Bisulfit gemäß der Gleichung

$$2\,NaHSO_3 + {}^1/_2O_2 = Na_2SO_4 + SO_2 + H_2O$$

freie schweflige Säure und damit saure Reaktion auftreten würde. Das Gegenteil ist jedoch der Fall; im Verlauf der in Gegenwart von Allylalkohol so energisch und schnell vonstatten gehenden Autoxydation verändert sich der p_H-Wert nach der alkalischen Seite hin und kann 8 und darüber erreichen. Diese Feststellung zeigt, daß an den Allylalkohol nicht bloß Bisulfit unter Bildung von 1-oxypropan-3-sulfonsaurem Salz, sondern in einer zweiten Reaktionsart noch zusätzlich Schwefeldioxyd zur Anlagerung kommt. So kommt es, daß man bei der Aufarbeitung von Ansätzen, in denen unter Verwendung eines Überschusses von Bisulfit die quantitative Umsetzung des Allylalkohols erreicht wurde, nach Abtrennung der anorganischen Salze unter den im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen, Ausbeuten erhält, deren Menge weit über der theoretisch zu erwartenden liegt, wenn man als Berechnungsbasis Oxypropansulfonat annimmt. Die bei der eben beschriebenen ebenso wie bei den älteren Arbeitsweisen stets in großer Menge, meist als Hauptprodukt auftretenden amorphen, in 90-proc. Äthylalkohol sehr schwer löslichen Salze sind es, welche dieser zweiten Reaktionsart ihr Entstehen verdanken. Die Konstitutionsermittlung dieser Salze ist im Gang. Es besteht ein gewisser, allerdings noch nicht bewiesener Grund für die Annahme von Disulfongruppen $—SO_2—SO_2—$ in denselben:

Das Hauptaugenmerk war zunächst allerdings vor allem darauf gerichtet, das Auftreten dieser amorphen Salze durch Verhinderung des Zustandekommens dieser zweiten Reaktionsart soweit als möglich zu vermeiden, da sie für das ursprüngliche Ziel der Untersuchung, reine und damit für die Gewinnung von Propansulton geeignete Oxypropansulfonsäure zu gewinnen, äußerst lästig und störend sind. Die Aufgabe bestand darin, durch systematisches Ausprobieren diejenige Menge an neutralem Sulfit zu ermitteln, die oxydiert werden muß, um eine bestimmte Menge Bisulfit für die Anlagerung an die Doppelbindung des Allylalkohols zu bringen. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe bestand darin, so zu arbeiten, daß das Bisulfit ausschließlich für die Anlagerung, aber keineswegs für Autoxydationsprozesse verbraucht wurde. In längeren Versuchsserien wurde erkannt, daß die Lösung dieser Aufgabe nur möglich war, wenn die Anlagerung des Bisulfits von vorneherein in neutraler oder sogar schwach alkalischer Lösung durchgeführt, und die neutrale oder schwach alkalische Reaktion während der gesamten Versuchsdauer aufrechterhalten wurde. Die Versuchsanordnung, die die Einhaltung dieser Bedingungen in einfacher Weise ermöglicht, ist im experimentellen Teil eingehend beschrieben. Als überraschendes Ergebnis dieser Versuche ergab sich, daß bei der Anlagerung von einem Mol Bisulfit an ein Mol Allylalkohol unter Bildung von oxypropansulfonsaurem Salz genau ein halbes Mol

neutrales Sulfit zu Sulfat autoxydiert werden muß. Die Anlagerungsreaktion und der Autoxydationsprozeß stehen also hier in einem stöchiometrischen Verhältnis zueinander. Damit ist aber die von Kharasch und seinen Mitarbeitern aufgestellte Theorie eines Radikalketten-Mechanismus für diese Anlagerungsreaktion nicht vereinbar. Es ist vielmehr anzunehmen, daß es sich hier um den ersten klar erkannten Fall eines meines Wissens bisher unbekannten Reaktionsmechanismus handelt, der im Endeffekt darauf hinausläuft, daß ein Mol Allylalkohol, 1 Mol Bilsulfit und ½ Mol neutrales Sulfit zu einem außerordentlich leicht schon in der Kälte autoxydablen Symplex zusammentreten, und daß die Produkte, die bei der Autoxydation dieses Symplexes entstehen, Sulfat und 1-oxypropan-3-sulfonsaures Salz sind, entsprechend dem Schema:

$$\left[\begin{array}{l} NaHSO_3 \\ {}^1/_2Na_2SO_3 \\ CH_2{=}CH\cdot CH_2OH \end{array}\right] + {}^1/_4O_2 \begin{array}{l} \nearrow\ {}^1/_2\,Na_2SO_4 \\ \searrow\ HOCH_2CH_2CH_2SO_3Na \end{array}$$

Diese Feststellung bezieht sich aber, was besonders betont sei, lediglich auf den Bildungsmechanismus des 1-oxypropan-3-sulfonsauren Salzes; es soll keineswegs bestritten werden, daß im System Allylalkohol-Bisulfit (bez. Sulfit) auch Kettenreaktionen, ausgelöst durch das Auftreten von Radikalen als Ergebnis von Autoxydationsvorgängen im Sinn von Kharasch, ablaufen können. Es ist vielmehr anzunehmen, daß sich solche Kettenreaktionen ebenfalls abspielen können, besonders, wenn in saurem p_H-Bereich und in Gegenwart nur geringer Mengen an Sauerstoff gearbeitet wird, und es ist anzunehmen, daß die schon des öfteren erwähnten amorphen Salze noch unbekannter Konstitution gerade derartigen Kettenreaktionen ihr Entstehen verdanken. Dafür spricht auch besonders der Umstand, daß diese amorphen Salze gerade dann zum Hauptprodukt werden, wenn man, entsprechend dem Kharasch-Verfahren, nach den für die Durchführung von Kettenreaktionen üblichen Spielregeln zu Werke geht.

Die Anlagerung von Bisulfit an Allylalkohol ist demnach eine recht komplexe Reaktion. Wir kennen jetzt die Bedingungen, unter denen sie praktisch einheitlich zur Bildung von 1-oxypropan-3-sulfonsauren Salzen führt. Wieweit sich diese Erkenntnis wird verallgemeinern lassen, müssen eingehende Versuche mit anderen ungesättigten Verbindungen zeigen. Auch wird zu untersuchen sein, wie weit die anorganischen Komponenten — Bisulfit und Sulfit — durch andere autoxydable Systeme ersetzt werden können und ob damit die Einführung auch anderer Gruppen in ungesättigte Systeme in analoger Weise möglich sein wird.

Ein praktisches Ergebnis hat diese neue Erkenntnis bereits gezeitigt. Die sinngemäße Anwendung der Erkenntnis, daß nämlich bei der Anlagerung von 1 Mol Bisulfit an Allylalkohol unter Bildung von Oxypropansulfonat je ein halbes Mol neutrales Sulfit zu Sulfat oxydiert werden muß, hat zur Ausarbeitung eines einfachen Verfahrens geführt, das gestattet, bei tiefen bis mittleren Temperaturen, bei neutraler bis schwach alkalischer Reaktion so zu arbeiten, daß die Bildung von Oxypropansulfonat praktisch ausschließlich erfolgt. Dabei ist es in praxi gleichgültig, ob die Sulfite bez. Bisulfite des Natriums, Kaliums oder Ammoniums zum Einsatz gelangen. Da die aus ihren Salzen leicht erhältliche freie Oxypropansulfonsäure ihrerseits ebenfalls praktisch quantitativ in Propansulton verwandelt werden kann, ist dieses jetzt eine leicht kiloweise im Laboratorium gewinnbare Verbindung geworden. Bei einiger Übung erhält man leicht zwischen 80 und 90% d. Th. Ausbeute an Propansulton, berechnet auf angewandten Allylalkohol. Das Propansulton ist als einfachster Vertreter der Familie gleichzeitig der reaktionsfähigste und kann wohl als eine der reaktionsfähigsten organischen Verbindungen überhaupt bezeichnet werden[3]).

Beschreibung der Versuche

Im folgenden werden Arbeitsvorschriften gegeben, die sich als Ergebnis zahlreicher Versuche bisher gut bewährt haben.

Darstellung von reinem 1-oxypropan-3-sulfonsaurem Kalium

Durch Einleiten von 192 g = 3 Mol Schwefeldioxyd in 930 ccm = 4 Mol einer 4,32n-Kalilauge stellt man eine Lösung her, die 2 Mol Kaliumbisulfit und 1 Mol neutrales Kaliumsulfit enthält. Ferner stellt man durch Einleiten von 7,5 g Schwefeldioxyd in 52 ccm einer ebenfalls 4,32 n-Kalilauge eine Lösung her, die etwas mehr als $^1/_{10}$ Mol neutrales Kaliumsulfit enthält, und verdünnt diese auf 1500 ccm. Diese Kaliumsulfitlösung wird in einem dickwandigen Becherglas von 5 l Inhalt auf 45—50° erwärmt. Unter möglichst energischem Rühren mit einem Turbinenschnellrührer und gleichzeitigem Einleiten eines starken Luftstromes wird für feinste Verteilung der Luft in der Flüssigkeit gesorgt. Innerhalb von $1^1/_4$—$1^1/_2$ Stunden läßt man nunmehr 185 ccm = 2 Mol Allylalkohol von 70% und gleichzeitig die zuerst bereitete Bisulfit und Sulfit enthaltende Lösung eintropfen; dabei ist darauf zu achten, daß möglichst keine der beiden miteinander reagierenden Komponenten zu irgendeinem Zeitpunkt der Reaktion im Überschuß vorhanden ist, was durch einige Übung leicht zu erreichen ist. Unter diesen Bedingungen wird der Allylalkohol fast augenblicklich verbraucht, so daß sein penetranter Geruch kaum wahrnehmbar wird, der p_H-Wert hält sich stets zwischen 7 und 8, und der Reduktionswert, durch Jodtitration bestimmbar,

[3]) Vgl. J. H. Helberger, G. Manecke u. R. Heyden, Sulfalkylierungsreaktionen der Sultone, Liebigs Ann. Chem. **565**, 22 (1949).

hält sich von Anfang bis Ende der Reaktion praktisch konstant. Die Temperatur steigt langsam an und erreicht am Ende der Umsetzung 55—60°. Die Durchführung der Reaktion bei dieser Temperatur hat sich als zweckmäßig herausgestellt; doch kann auch bei wesentlich tieferen Temperaturen — es muß dann gekühlt werden —, sogar bei 0° und darunter, gearbeitet werden, ohne daß sich hieraus besondere Vorteile ergeben hätten.

Nachdem die beiden Reaktionskomponenten zugeflossen sind, läßt man noch einige Zeit nachrühren, bis man sich durch völliges Verschwinden des Geruches nach Allylalkohol davon überzeugt hat, daß die Umsetzung vollständig geworden ist. Manchmal muß noch der p_H-Wert nachreguliert werden. Man säuert sodann bis zur deutlichen Blaufärbung von Kongopapier mit verd. Schwefelsäure an, um das im geringen Überschuß verwendete Sulfit zu zersetzen, und destilliert anschließend so lange Wasser ab, bis sich in der Hitze Kaliumsulfat abzuscheiden beginnt; durch Zugabe von 300—500 ccm Alkohol in der Hitze wird die Abscheidung des Sulfats vervollständigt und dasselbe nach dem Abkühlen durch Absaugen entfernt. Man wäscht einigemale mit 80-proc. Alkohol und dampft die vereinigten Filtrate, die das gesamte 1-oxypropan-3-sulfonsaure Kalium enthalten, aber, wie die Prüfung mit $BaCl_2$ zeigt, praktisch frei von Sulfat-ion sind, so lange ein, bis ein in die kochende Flüssigkeit eintauchendes Thermometer eine Temperatur von 150° anzeigt; ist diese Temperatur erreicht, so ist das Wasser praktisch völlig abdestilliert. Das nur noch wenig Wasser enthaltende, bei 150° flüssige Oxypropansulfonat erstarrt in der Kälte kristallin und wird in einer Menge von 380 g (ber. 356 g) erhalten. Während des Eindampfens ist darauf zu achten, daß nach dem Vertreiben des Schwefeldioxyds die Reaktion in der siedenden Flüssigkeit neutral ist; gegebenenfalls ist durch Zugabe von KOH zu neutralisieren.

Das rohe, aber schon sehr reine, kaum gefärbte Kaliumsalz kann durch Umkristallisieren aus 90-proc. Alkohol völlig rein erhalten werden. Man kocht zu diesem Zweck die Gesamtmenge des Rohsalzes einige Zeit unter Rückfluß mit 1 l 90-proc. Alkohol und dekantiert die alkoholische Lösung heiß ab. Nach dem Erkalten hat sich ein Teil des Kaliumsalzes in prächtigen perlmutterglänzenden blättrigen Kristallen abgeschieden. Man filtriert und verwendet das Filtrat, das man mit 90-proc. Alkohol wieder auf 1 l auffüllt, erneut zum Auskochen des noch verbliebenen Rohsalzes, dekantiert wieder heiß ab, und verfährt wie bereits angegeben. Durch entsprechend häufige Wiederholung des Verfahrens wird schließlich das gesamte Oxypropansulfonat in gereinigter Form und, unter Berücksichtigung des aus den Mutterlaugen zu gewinnenden Restes, in einer Menge von 337 g = 94% d. Th. erhalten. In dem zum Lösen benützten Gefäß verbleibt nur ein geringer, in 90-proc. Alkohol nicht löslicher amorpher, in der Hitze sirupöser Salzrückstand in einer Menge von 21 g.

Das 1-oxypropan-3-sulfonsaure Kalium ist beständig an trockner Luft, zerfließlich jedoch an feuchter; es ist daher gut verschlossen aufzubewahren.

Darstellung von 3-oxypropan-3-sulfonsaurem Natrium und Propansulton

Durch Einleiten von 192 g = 3 Mol Schwefeldioxyd in 700 ccm = 4 Mol einer 5,65n-Natronlauge stellt man eine Lösung her, die 2 Mol Natriumbisulfit und 1 Mol neutrales Natriumsulfit enthält; das Gesamtvolumen der Lösung beträgt 800 ccm. Weiter stellt man durch Einleiten von 12,8 g = $^2/_{10}$ Mol Schwefeldioxyd in 70,8 ccm = $^4/_{10}$ Mol einer ebenfalls 5,65n-Natronlauge eine $^2/_{10}$ Mol neutrales Natriumsulfit enthaltende Lösung her, die man mit Wasser auf 1700 ccm verdünnt. In diese Lösung läßt man unter stärkstem Turbinieren und gleichzeitigem Einleiten eines Luftstromes 185 ccm = 2 Mol Allylalkohol 70-proc. und die zuerst bereitete Sulfit-Bisulfitlösung unter genau gleichen Bedingungen,

wie bei der Gewinnung des Kaliumsalzes beschrieben, innerhalb von $1^1/_2$ Stunden eintropfen. Auch die Aufarbeitung der erhaltenen wasserhellen Lösung geschieht in analoger Weise, wie beim Kaliumsalz beschrieben; nur ist es zweckmäßig, bei der Konzentrierung der wäßrigen Lösung des Natriumsalzes nicht über 140° zu erhitzen, weil bei dieser Temperatur die Salzschmelze infolge Kristallisation erstarrt.

Man erhält etwa 335 g Rohsalz (ber. 324 g), welches durch Umkristallisieren aus 90-proc. Alkohol rein erhalten werden kann; doch ist dies für die weitere Verarbeitung auf Sulton nicht erforderlich. Zu diesem Zweck übergießt man das grob zerkleinerte Rohsalz mit 340 ccm rauchender Salzsäure und 150 ccm Alkohol und digeriert so lange bei gewöhnlicher Temperatur, bis die groben Salzpartikel sich restlos in feinpulvriges Natriumchlorid umgewandelt haben, was nach etwa 12 Stunden der Fall ist. Man saugt vom Natriumchlorid scharf ab, wäscht einigemale mit Alkohol nach und engt die vereinigten Filtrate, welche die freie Oxypropansulfonsäure enthalten, bei einem Druck von 70—100 Torr stark ein, bis die Sulfonsäure praktisch frei von Lösungsmittel als nur schwach gefärbtes dickflüssiges Öl verbleibt.

Durch Erhitzen dieser Rohsäure in einem auf 140°, dann auf 150—170° gebrachten Ölbad destilliert bei gutem Vakuum zuerst das durch die Anhydratisierung der Oxysulfonsäure entstandene Wasser ab, sodann beginnt die Destillation des Sultons als wasserhelles schweres Öl, welches je nach Vakuum bei 150—170° übergeht. Man erhitzt das Ölbad zum Schluß bis auf 200°. Im Kolben bleibt nur geringer, wie verkohlt aussehender Rückstand, der sich mit Wasser leicht herauslösen läßt. Das Rohsulton, welches bereits sehr rein ist und als einzige Verunreinigung nur noch etwas Wasser und Schwefeldioxyd enthält, kristallisiert beim Reiben schnell in prachtvollen dicken Prismen vom Schmp. 31° durch und wird in einer Menge von 200—220 g, 82—91% d. Th. erhalten. Durch Vakuumdestillation läßt es sich mit nur ganz geringen Verlusten völlig rein erhalten; Sdp. 130°/1.

(Abgeschlossen am 13. Juli 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 588

MIT 52 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

588. Band

Eine unerwartete Reaktion von Dicyclohexenyl mit Bromwasserstoff

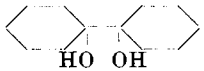
Von *Günther Laber*[1])

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe)

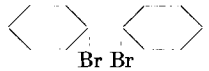
(Eingelaufen am 29. April 1954)

(Mit 9 Figuren im Text)

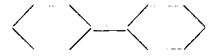
Cyclohexanonpinakon (I) ergibt bei —15° bei der Einwirkung von HBr in Eisessig mit 30-proc. Ausbeute 1,1'-Dibrom-dicyclohexyl (II) (Schmp. 129°), das bei der Entbromung glatt Biscyclohexyliden (III) liefert[2]).



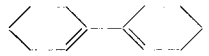
I



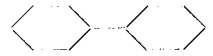
II



III



IV



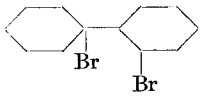
V

Wird dagegen die gleiche Reaktion bei Zimmertemperatur durchgeführt, so erhält man in annähernd quantitativer Ausbeute ein isomeres Dibromid vom Schmp. 72°. Dieses Dibromid ist identisch

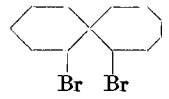
[1]) Dissertation, Karlsruhe 1954.
[2]) R. Criegee, E. Vogel u. H. Höger, Chem. Ber. **85**, 144 (1952).

mit einer Verbindung, welche früher von Wallach[3]) durch HBr-Einwirkung auf Dicyclohexenyl (IV) erhalten und irrtümlicherweise als II formuliert worden war. Mit der Konstitution und den Umsetzungen dieses Dibromids befaßt sich vorliegende Arbeit.

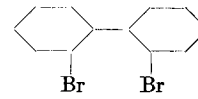
Da nach früheren Versuchen das Dibromid die beiden Bromatome nicht an benachbarten C-Atomen enthalten konnte[2]), wurden zunächst die drei Konstitutionsformeln VI, VII und VIII in Betracht gezogen; jedoch mußten alle wieder verworfen werden. VI und VIII stellen Derivate des Dicyclohexyls (V) dar und könnten durch teilweise oder gänzlich anomal verlaufende Addition von HBr an das Dien IV entstanden sein. Die Formel VII eines Spiro-5,6-dodecan-Derivates wurde in einer Diskussionsbemerkung von W. v. E. Doering vorgeschlagen[4]); die Entstehung einer solchen Verbindung könnte mit einer Pinakolinumlagerung erklärt werden. Während VI und VII 1,3-Dibromide sind, ist VIII ein 1,4-Dibromid.



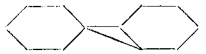
VI



VII

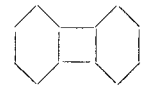


VIII



IX

X



XI

Durch Behandlung mit verkupfertem Zink in Dioxan oder Magnesium in Äther konnte das Dibromid zu einem gesättigten tricyclischen Kohlenwasserstoff enthalogeniert werden. Für einen solchen kämen, den drei Dibromid-Formeln entsprechend, die Strukturen IX, X und XI in Frage.

Der Kohlenwasserstoff IX wurde von E. Vogel[5]) synthetisiert und unterscheidet sich in allen Eigenschaften von dem unbekannten Kohlenwasserstoff, so daß diese Formulierung ausscheidet[6]).

Auch Formel XI kann für den Kohlenwasserstoff (und damit VIII für das Dibromid) nicht in Frage kommen, da er sowohl durch HBr als auch durch katalytisch erregten Wasserstoff leicht aufgespalten

[3]) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **381**, 113 (1911).

[4]) XII. Internationaler Kongreß f. reine u. angewandte Chemie, New York, Sept. 1951.

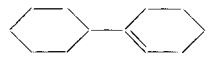
[5]) Dissertation, Karlsruhe 1952.

[6]) Reaktionen, welche zur Aufspaltung des Dreiringes in IX führen, sind aus dem Versuchsteil zu ersehen.

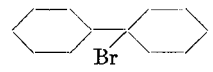
wird. Ein solches Verhalten ist nur bei Cyclopropan-, nicht aber bei Cyclobutan-Derivaten bekannt.

Die reduktive Entfernung der Bromatome aus dem Dibromid gelingt mit $LiAlH_4$, oder besser mit Raney-Nickel in Gegenwart von Methylat. In beiden Fällen wird, wenn auch mit wechselnder Ausbeute, Dicyclohexyl (V) erhalten. Sieht man von der Möglichkeit einer tiefergreifenden Veränderung bei beiden Reaktionen ab, so scheidet für das Dibromid auch die Formulierung VII (und damit X für den tricyclischen Kohlenwasserstoff) aus. Es muß vielmehr ein Dicyclohexyl-Derivat mit zwei zueinander 1,3-ständigen Bromatomen vorliegen. Unter den vier möglichen Strukturen (1,2'-, 1,3-, 2,4- und 3,5-Dibromdicyclohexyl) ist nur die erstgenannte (VI) aus den bereits erwähnten Gründen auszuschließen.

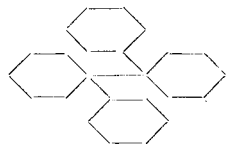
Bei der Entbromung des Dibromids mit verkupfertem Zink in Dioxan entsteht neben dem flüssigen tricyclischen ein ebenfalls flüssiger ungesättigter Kohlenwasserstoff (Cyclohexyl-cyclohexen XII) und in kleiner Menge ein kristallisierter Kohlenwasserstoff $C_{24}H_{42}$ vom Schmp. 176°. Die gleiche Verbindung konnte (ebenfalls in sehr geringer Ausbeute) aus 1-Brom-dicyclohexyl (XIII) mit Magnesium erhalten werden und wird daher die Konstitution XIV eines Bis-dicyclohexylyls besitzen. Ein Bromatom des Dibromids muß also tertiär gebunden sein und sich in 1-Stellung des Dicyclohexyls (V) befinden. Trifft diese Annahme zu, so bleibt für das Dibromid nur noch die Formel XV eines 1,3-Dibrom-dicyclohexyls übrig.



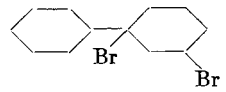
XII



XIII



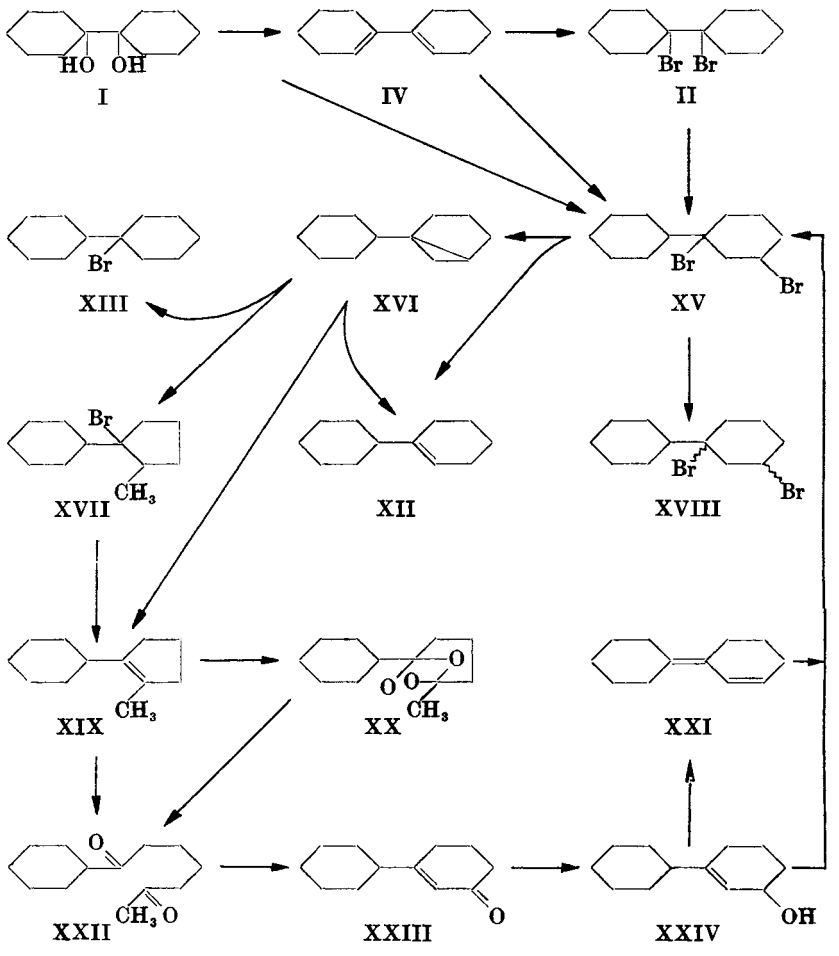
XIV



XV

Der Beweis für diese Formulierung konnte erbracht werden. Bei der Aufspaltung des tricyclischen Kohlenwasserstoffes durch HBr entsteht neben geringeren Mengen 1-Brom-dicyclohexyl (XIII) (Schmp. 46°) ein flüssiges Monobromid, welches bei der HBr-Abspaltung in ein bicyclisches Olefin übergeht. Dasselbe Olefin entsteht auch neben 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) bei der Isomerisierung des tricyclischen Kohlenwasserstoffes mit HCl in siedendem Eisessig, ergibt ein blaues Nitrosochlorid und muß daher an der

Doppelbindung vier Substituenten tragen. Bei der Ozonspaltung wird aus dem Olefin über ein isolierbares stabiles Ozonid ein kristallisiertes monocyclisches Diketon erhalten, welches unter intramolekularer Wasserabspaltung in ein bicyclisches α,β-ungesättigtes Monoketon übergeht. Auf Grund des UV-Absorptionsspektrums (λ_{max} : 238 mμ) (Fig. 1, Kurve II) muß dieses ein zweifach (α,β oder β,β) substituiertes α,β-ungesättigtes Keton sein[7]). Die Vermutung, daß es sich dabei um das Cyclohexyl-cyclohexenon (XXIII) handelt, konnte durch Synthese dieser Verbin-



[7]) R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1123 (1941).

dung aus dem Monoäthyläther des 1,3-Cyclohexandions und Cyclohexylmagnesiumchlorid bewiesen werden.

Das Diketon muß daher 1-Cyclohexyl-hexandion-1,5 (XXII) sein. Es kann bei der Ozonspaltung nur aus 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten (XIX) entstehen.

Die Bildung dieses Olefins läßt sich nur verstehen, wenn dem tricyclischen Kohlenwasserstoff die Formel XVI eines 1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexans zuerteilt wird. Bei der Behandlung mit HBr wird dessen Dreiring in zweierlei Richtung aufgespalten: erstens zwischen C_1 und C_3 unter Bildung von 1-Brom-dicyclohexyl (XIII) und zweitens zwischen C_1 und C_2, wobei das flüssige Monobromid XVII entsteht, das leicht HBr abspaltet und dabei in XIX übergeht. Die direkte Isomerisierung von XVI zu XIX ist nicht ohne Analogie. Sie entspricht völlig der Isomerisierung von Isocholesten (XXV) zu $\Delta^{3(5)}$-3-Methyl-A-nor-cholesten (XXVI)[9]).

Wenn der tricyclische Kohlenwasserstoff aber die Formel XVI besitzt, kann das fragliche Dibromid nur, wie oben bereits vermutet, ein 1,3-Dibrom-dicyclo-hexyl

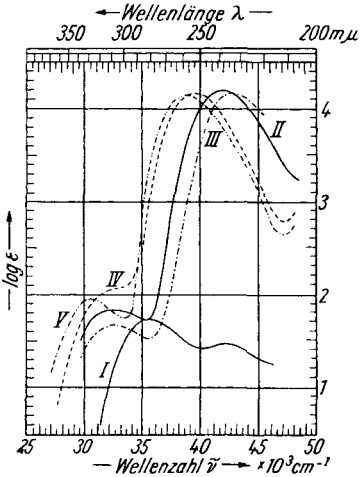
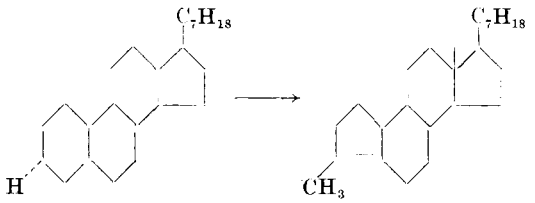


Fig. 1. UV-Absorption von zwei β,β-disubstituierten α,β-ungesättigten Ketonen (II und III) im Vergleich zu zwei dreifach (α,β,β) substituierten α,β-ungesättigten Ketonen (IV und V)

I Cyclohexyl-hexandion (XXII) i. M.
II Cyclohexyl-cyclohexenon (XXIII) i. M.
III Methyl-cyclohexenon i.A.[8])
IV Cyclopentyliden-cyclopentanon i. M.
V Cyclopenteno-cycloheptanon i. M.



XXV XXVI

[8]) K. L. Evans u. A. E. Gillam, J. chem. Soc. [London] **1943**, 565.
[9]) H. Schmid u. K. Kägi, Helv. chim. Acta **33**, 1582 (1950).

(XV) sein. Diese Formulierung wird noch dadurch weiter gestützt, daß auch Cyclohexyl-cyclohexenol (XXIV) sowie Cyclohexyliden-cyclohexen (XXI) mit HBr-Eisessig in XV übergehen.

Das Dien XXI entsteht bei der Wasserabspaltung aus dem ungesättigten Alkohol XXIV unter Allylumlagerung. Die Lage der Doppelbindung geht aus dem UV-Spektrum (λ_{max}: 247,5 mμ log ε 4,14) (Fig. 2, Kurve II) und der Ozonspaltung, welche Cyclohexanon ergibt, hervor. Dasselbe Dien XXI wird neben anderen ungesättigten Reaktionsprodukten auch bei der HBr-Abspaltung mit Pyridin aus dem Dibromid XV erhalten (UV-Spektrum, Fig. 2, Kurve III).

Außer den bisher beschriebenen beiden Dibromiden des Dicyclohexyls, dem 1,1'-Dibrom-dicyclohexyl (II) und dem 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV) (Schmp. 72°), existiert noch ein drittes Isomeres (Schmp. 83°). Alle drei Dibromide hängen genetisch zusammen: II geht mit HBr-Eisessig innerhalb einiger Tage in XV, dieses unter den gleichen Bedingungen im Verlauf einiger Wochen in das dritte Dibromid über. Dieses gibt mit verkupfertem Zink in Dioxan zu etwa 20% Dicyclohexyl (V); daneben werden 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) und ganz geringe Mengen Bis-dicyclohexylyl (XIV) erhalten. Also handelt es sich auch bei diesem Dibromid offensichtlich um ein Dicyclohexyl-Derivat, bei welchem ein Bromatom tertiär gebunden zu sein scheint. Einige Umsetzungen machen es wahrscheinlich, daß die beiden Dibromide XV (Schmp. 72°) und XVIII (Schmp. 83°) *cis-trans*-Isomere sind.

Das Dibromid XVIII (Schmp. 83°) geht bei der HBr-Abspaltung mit Pyridin in einen zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoff über, bei welchem, der UV-Absorption nach zu schließen, die Doppelbindungen nicht konjugiert sind. Bei der Wiederanlagerung von HBr in Eisessig wird ein weiteres Dibromid (Schmp. 118°) erhalten, dessen Konstitution noch nicht bekannt ist.

Die Untersuchung der UV-Absorptionsspektren der hier beschriebenen Bromide (Fig. 3) führte zu folgenden Ergebnissen: Sowohl die beiden 1,3-Dibrom-dicyclohexyle (XV und XVIII) als auch das Dibromid vom Schmp. 118° besitzen fast identische UV-Absorptionsspektren und weisen eine Verdoppelung der Extinktion gegenüber 1-Bromdicyclohexyl (XIII) auf, was stets dann der Fall ist, wenn die beiden Bromatome mindestens durch eine CH_2-Gruppe voneinander getrennt sind[10]).

[10]) W. Aumüller, H. Fromherz u. C. O. Strother, Z. physik. Chem. (B) **37**, 30 (1937).

1,1'-Dibrom-dicyclohexyl (II) zeigt eine deutliche Rotverschiebung, da beide Bromatome sich in Nachbarstellung befinden.

Das Absorptionsspektrum für ein Tribromid (s. Versuchsteil) steht nicht in Widerspruch zu der dafür angenommenen Struktur XXXIV.

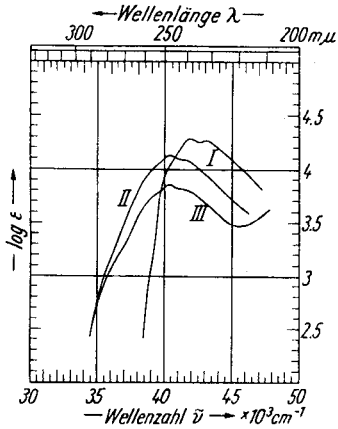


Fig. 2. UV-Absorption der Diene, gemessen in n-Hexan

I Dicyclohexenyl (IV)
II Cyclohexyliden-cyclohexen (XXI) a.Cyclohexyl-cyclohexenol (XXIV)
III Dien-Kohlenwasserstoffgemisch erhalten durch HBr-Abspaltung aus 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV)

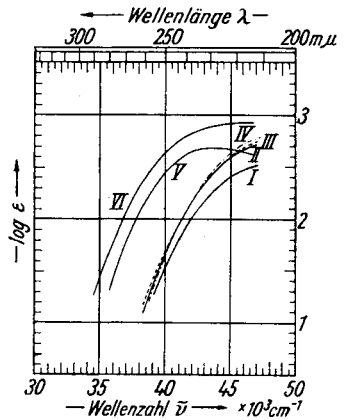
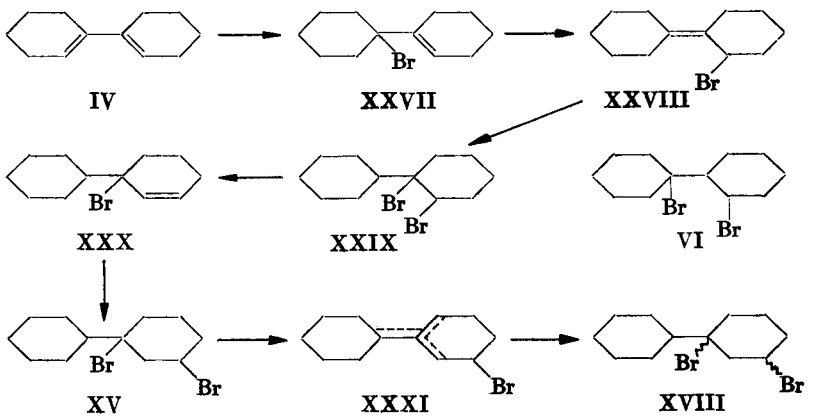


Fig. 3. UV-Absorption der Bromide, gemessen in n-Hexan

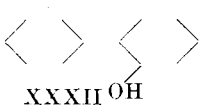
I 1-Brom-dicyclohexyl (XIII)
II 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV) vom Schmp. 72°.
III 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XVIII) vom Schmp. 83°.
IV Dibromid $C_{12}H_{20}Br_2$ vom Schmp. 118°.
V 1,1'-Dibrom-dicyclohexyl (II)
VI 1,1',2'-Tribrom-dicyclohexyl (XXXIV)



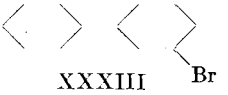
Schließlich ist noch die Frage zu erörtern, wie die anomale Reaktion von Bromwasserstoff mit Cyclohexanonpinakon (I) bzw. Dicyclohexenyl (IV) verläuft. Dafür kann folgende Erklärung versucht werden. Zuerst addiert das Dien IV ein Molekül HBr in 1,2-Stellung zu XXVII; dieses geht dann unter Allylumlagerung in XXVIII über. Die weitere HBr- Addition führt nun nicht zum Dibromid VI, sondern über XXIX unter HBr-Abspaltung zu XXX und letztlich unter HBr-Addition zum Endprodukt XV.

Auch die Isomerisierung von II zu XV und weiter zu XVIII kann ebenso erklärt werden, wenn primär eine HBr-Abspaltung von II zu XXVII bzw. XV zu XXXI angenommen wird.

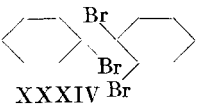
Die anomale HBr-Addition dürfte kaum auf einen Peroxydeffekt zurückzuführen sein, da mit HCl aus dem Pinakon I das dem Dibromid XV entsprechende Dichlorid erhalten wird[11]).



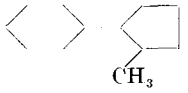
XXXII



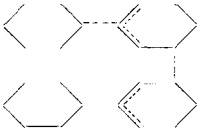
XXXIII



XXXIV



XXXV



XXXVI

XXXVII

IR-Spektren

Als wertvolle Unterstützung, vor allem für die Identifizierung der Kohlenwasserstoffe, erwiesen sich die IR-Spektren. Im folgenden sollen die wichtigsten Spektren kurz besprochen werden.

Die IR-Spektren der beiden Dreiring-Kohlenwasserstoffe 1,1-Pentamethylen-bicyclo-(0,1,4)-heptan (IX) und 1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexan (XVI) (Fig. 4) zeigen, daß beide Kohlenwasserstoffe frei von olefinischen Verunreinigungen waren.

Fig. 5 zeigt die IR-Spektren von Dicyclohexyl (V) und Spiro-5,6-dodecan (XXXVIII) (s. Anhang). Das Spektrum des Spirans zeigt keinerlei Verunreinigungen ketonischer oder olefinischer Art.

Die IR-Spektren der beiden Olefine 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) und 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten (XIX),

[11]) R. Schempf, Diplomarbeit, Karlsruhe 1954.

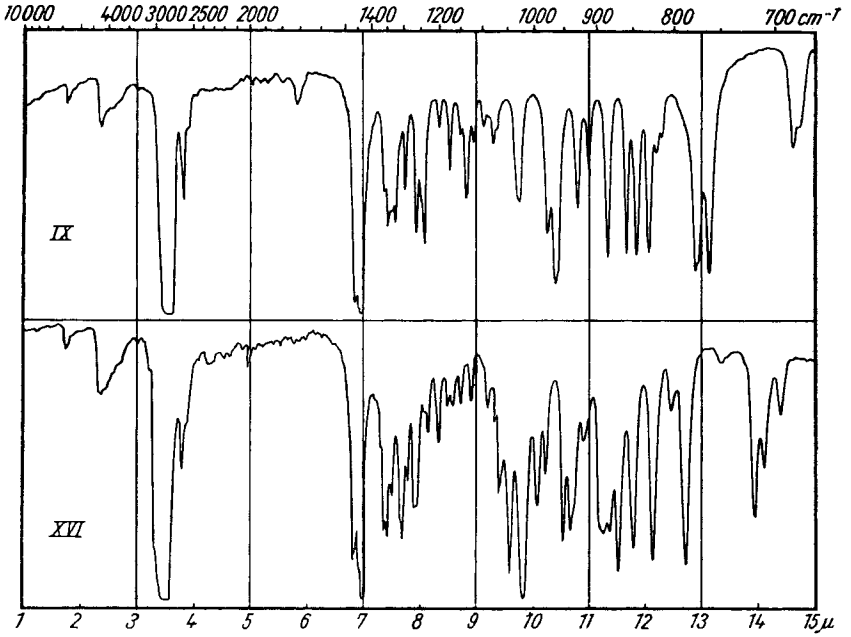

10000 4000 3000 2500 2000 1400 1200 1000 900 800 700 cm⁻¹
IX
XVI
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15μ

Fig. 4

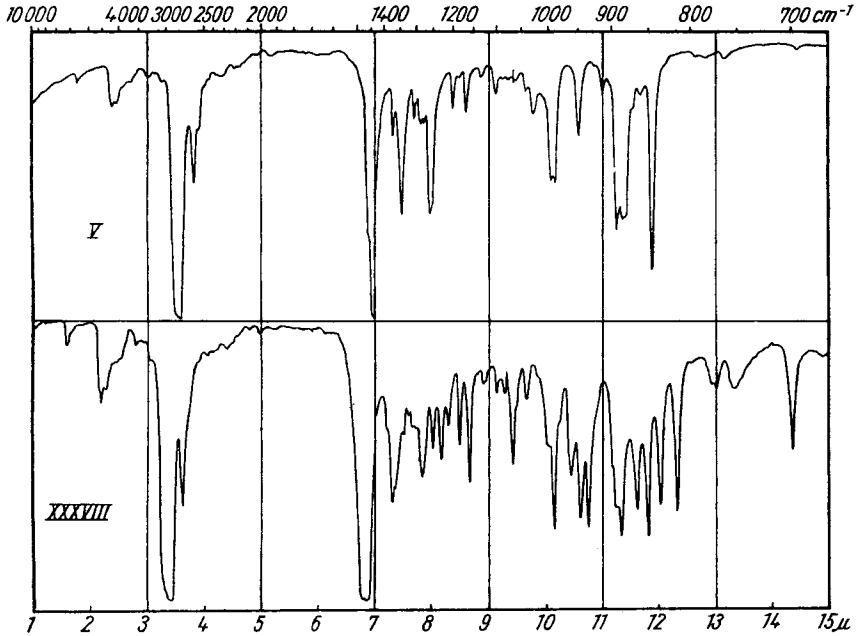

10000 4000 3000 2500 2000 1400 1200 1000 900 800 700 cm⁻¹
V
XXXVIII
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15μ

Fig. 5

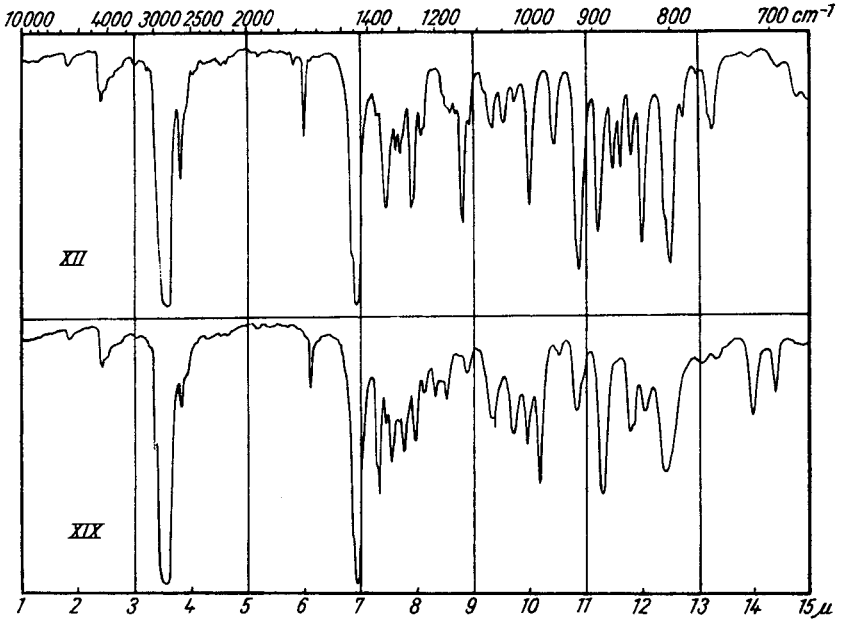

10000 4000 3000 2500 2000 1400 1200 1000 900 800 700 cm⁻¹
XII
XIX
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 μ

Fig. 6

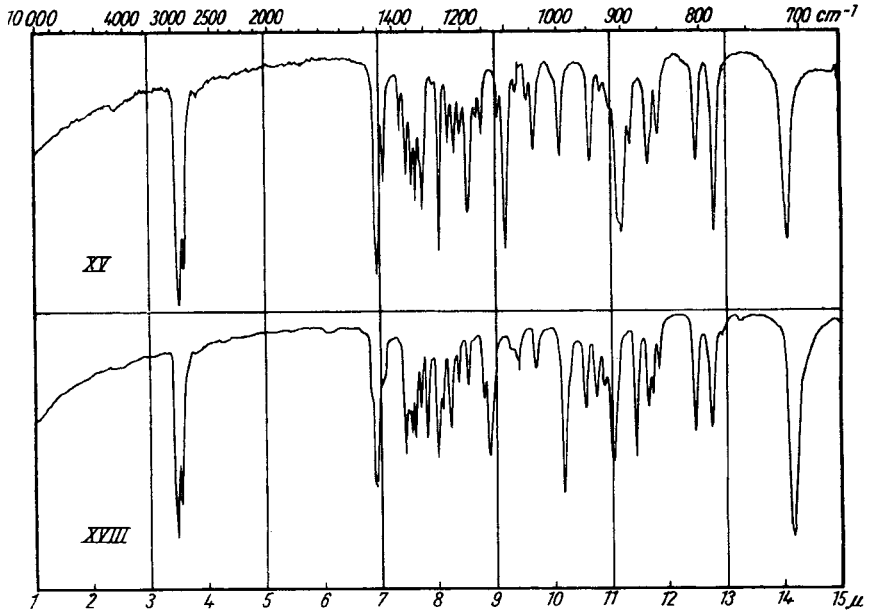

10000 4000 3000 2500 2000 1400 1200 1000 900 800 700 cm⁻¹
XV
XVIII
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 μ

Fig. 7

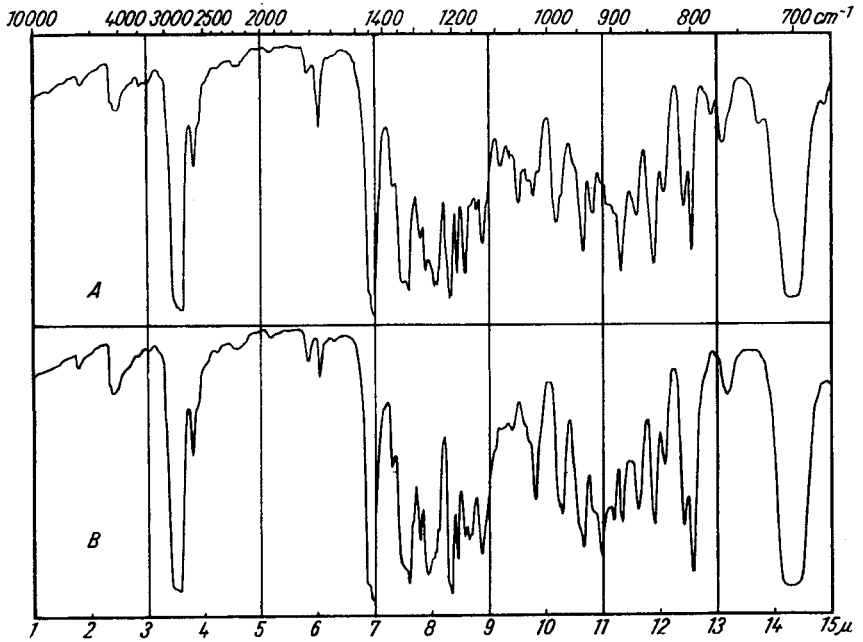


Fig. 8. A „Monobromid" erhalten aus dem Dibromid XV (Schmp. 72°)
B „Monobromid" erhalten aus dem Dibromid XVIII (Schmp. 83°)

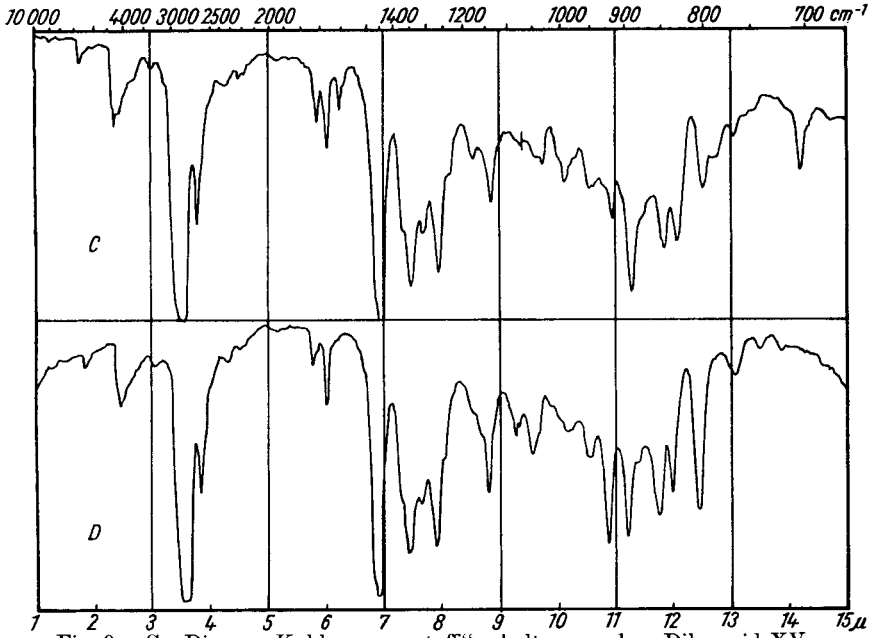


Fig. 9. C „Dimerer Kohlenwasserstoff" erhalten aus dem Dibromid XV
D „Dimerer Kohlenwasserstoff" erhalten aus dem Dibromid XVIII

welche beide bei der Isomerisierung von 1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexan (XVI) nebeneinander entstehen, zeigt Fig. 6.

Fig. 7 zeigt die IR-Spektren der beiden 1,3-Dibrom-dicyclohexyle XV (Schmp. 72°) und XVIII (Schmp. 83°).

Die Vermutung, daß die beiden Dibromide XV und XVIII *cis-trans*-Isomere sind, stützt sich auf folgende Versuchsergebnisse:

1. Wie schon erwähnt, dürfte auch das Dibromid XVIII vom Schmp. 83° ein Bromatom in 1-Stellung des Dicyclohexyls (V) enthalten (Bildung geringer Mengen Bis-dicyclohexylyl (XIV)).

2. Bei der Behandlung mit verkupfertem Zink in Dioxan ergeben beide Dibromide jeweils ein — wenigstens z. T. — ungesättigtes Monobromid. Die ungesättigten Monobromide entstehen dabei durch HBr-Abspaltung, wobei in beiden Fällen das tertiär gebundene Bromatom in 1-Stellung beteiligt sein wird. Sowohl *cis*-, als auch *trans*-Form der 1,3-Dibrom-dicyclohexyle können dabei dasselbe ungesättigte Monobromid (XXXI) ergeben, während bei der reduktiven Entfernung der tertiären Bromatome *cis-trans*-Isomere des Monobromids XXXIII zu erwarten sind. Die IR-Spektren der aus den beiden Dibromiden XV und XVIII mit verkupfertem Zink erhaltenen Monobromide zeigt Fig. 8. Man sieht, daß beiden Spektren, neben nicht identischen Verunreinigungen, dieselbe Verbindung (vermutlich XXXI) zugrunde liegt.

3. Bei der Behandlung der beiden Dibromide XV und XVIII mit Magnesium entsteht jeweils als Nebenprodukt zu etwa 25% ein dimerer ungesättigter Kohlenwasserstoff mit gleichem Brechungsindex. In beiden Fällen kann die Entstehung eines identischen Dimerisierungsproduktes durch HBr-Abspaltung unter Beteiligung des tertiären Bromatoms zum gleichen ungesättigten Monobromid XXXI und anschließende Wurtzsche Synthese zu XXXVI erklärt werden.

Die IR-Spektren der beiden dimeren Kohlenwasserstoffe (Fig. 9) zeigen, von Verunreinigungen abgesehen, weitgehende Übereinstimmung.

Diese Ergebnisse können wohl dahingehend gedeutet werden, daß sich auch beim Dibromid XVIII (Schmp. 83°) das zweite Bromatom in 3-Stellung des Dicyclohexyls (V) befindet.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Doppelstrahl-Spektrophotometer Perkin-Elmer, Modell 21. Die flüssigen Substanzen wurden bei einer Schichtdecke von 0,1 mm, die kristallisierten Verbindungen in festem Zustand (zwischen NaCl-Platten geschmolzen) registriert.

Herrn Prof. Dr. R. Mecke möchte ich für sein wohlwollendes Entgegenkommen bei der Durchführung der Aufnahmen und für die Diskussion der Spektren meinen besonderen Dank aussprechen.

Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit einem Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei an dieser Stelle für die Überlassung des Gerätes gedankt.

Herrn Prof. Dr. R. Criegee bin ich für zahlreiche Anregungen und die große Unterstützung, welche er mir bei der Durchführung dieser Arbeit zuteil werden ließ, zu tiefem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

1,3-Dibrom-dicyclohexyl vom Schmp. 72° (XV)

a) Aus Cyclohexanonpinakon (I)[12])

90 g I wurden bei 30° unter Rühren in 600 ccm mit HBr gesättigtem Eisessig (d_4^{20} 1,35) eingetragen, wobei sofortige Auflösung eintrat und sich ein öliges Zwischenprodukt (IV) bildete. Nach etwa einer Stunde hatte sich das Dibromid als Kristallbrei abgeschieden. Die Rohausbeute war nahezu quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol von 45° oder aus Äther-Methanol lag der Schmp. bei 70,5—71,5°. Ausbeute 117 g (79% d. Th.).

UV-Absorptionsspektrum Fig. 3, Kurve II.

b) Aus 2-Cyclohexyliden-cyclohexanol (XXXII)

0,65 g XXXII wurden mit 4 ccm HBr in Eisessig geschüttelt. Das sofort entstandene Öl kristallisierte nach kurzer Zeit. Rohausbeute 0,85 g (74% d. Th.). Aus Äther-Methanol kristallisierte XV in feinen Nadeln vom Schmp. 70—71°.

c) Aus 3-Cyclohexyl-cyclohexen-(2)-ol (XXIV)

1 g XXIV wurde mit 6 ccm HBr in Eisessig unter Umschütteln zur Reaktion gebracht, wobei schon nach kurzer Zeit Kristallisation eintrat. Nach einer Stunde wurde abgesaugt. Rohausbeute 1,7 g (94% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren wurden 1,1 g XV vom Schmp. 70,5—71,5° erhalten.

d) Aus 2-Cyclohexyliden-cyclohexen (XXI)

1 g XXI wurde mit 12 ccm HBr in Eisessig geschüttelt. Nachdem zwischenzeitlich ein schweres Öl entstanden war, trat nach 30 Min. Kristallisation ein. Rohausbeute 1,3 g (65% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Methanol: weiße Nadeln vom Schmp. 69,5—70,5°. Mit 1,3-Dibromdicyclohexyl (XV) trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

Dicyclohexenyl (IV)

a) Durch Wasserabspaltung aus Cyclohexanonpinakon (I) mit HBr

40 g I wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren mit 240 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach 3 Stunden wurde das oben schwimmende Öl abgetrennt, mit Wasserdampf destilliert und in Petroläther aufgenommen.

[12]) E. de Barry u. C. Lawrence, J. chem. Soc. [London] **1935**, 1104.

Die Vakuumdestillation ergab 21 g (58% d. Th.) Dien vom Sdp. 119—122°/12. Nach dem Umkristallisieren aus Äther Schmp. 26—27°.

UV-Absorptionsspektrum (n-Hexan) Fig. 2, Kurve I.

λ_{max}: 238 mμ; log ε: 4,26; λ_{max}: 231 mμ; log ε: 4,25.

b) Durch Wasserabspaltung aus 2-Cyclohexyliden-cyclohexanol (XXXII) mit H_2SO_4

2,5 g XXXII (Darst. s. u.) wurden bei 70° 15 Min. unter mit 30 ccm 50-proc. Schwefelsäure gerührt; der entstandene Kohlenwasserstoff wurde im Scheidetrichter abgetrennt und mit Wasserdampf destilliert. Nach dem Aufnehmen in Petroläther, Abtrennen und Trocknen ergab die Vakuumdestillation 1,6 g (70% d. Th.) Dicyclohexenyl (IV) vom Sdp. 90—91°/1. Nach dem Umkristallisieren aus Äther Schmp. 25—26°.

UV-Absorptionspektrum (n-Hexan).

λ_{max}: 238 mμ; log ε: 4,22; λ_{max}: 231 mμ; log ε: 4,19.

2-Cyclohexyliden-cyclohexanol (XXXII). — Zu 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 70 ccm trockenem Äther wurden unter Rühren 8,9 g 2-Cyclohexyliden-cyclohexanon[13]), gelöst in 50 ccm Äther, langsam zugetropft, wobei leichte Erwärmung auftrat. Nach weiteren 15 Min. wurde das Reaktionsgemisch unter guter Kühlung mit 10 ccm Eiswasser vorsichtig zersetzt und eine Lösung von 5 g Ammoniumchlorid und 12 ccm konz. Salzsäure in 50 ccm Wasser zugegeben. Dann wurde die Ätherschicht abgetrennt, mit Natriumbicarbonat-Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Äthers i. V. bei Zimmertemperatur blieb ein weißer Rückstand von 8,8 g, welcher aus Petroläther umkristallisiert und bei 60°/1 sublimiert wurde. Schmp. 97—99°.

Reduktion von 1,3-Dibrom-dicyclohexyl vom Schmp. 72° (XV)

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid

10 g $LiAlH_4$ in 400 ccm abs. Äther wurden mit 30 g XV während 100 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde vorsichtig mit Eiswasser zersetzt, der Niederschlag mit verd. Salzsäure gelöst und die Ätherschicht abgetrennt. Nach gründlichem Waschen mit Bicarbonat-Lösung und Trocknen über Natriumsulfat, ergab die Vakuumrektifikation:

1. 5,5 g, Sdp. 58—60°/1 n_D^{20} 1,4882.

2. 9,5 g, Sdp. 87—90°/0,5 n_D^{20} 1,5211.

Fraktion 1 war halogenfrei und ergab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Um olefinische Verunreinigungen zu entfernen, wurde in 20 ccm 50-proc. Essigsäure ozonisiert, bis der oben schwimmende Kohlenwasserstoff mit Tetranitromethan keine Farbreaktion mehr ergab. Dann wurde von der Essigsäure abgetrennt, unter Zusatz von Natriumcarbonat mit Wasserdampf destilliert

[13]) J. Reese, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 384 (1942).

und i. V. fraktioniert. Hierbei wurden 1,2 g Dicyclohexyl (V) (8% d. Th.) vom Sdp. 58—59°/1 erhalten. Beim Abkühlen kristallisierten sofort weiße Nadeln aus, welche bei —3 bis —2° schmolzen. Mischschmp. mit reinem Dicyclohexyl (Schmp. 4°) —1 bis 0°.

b) Durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel

11,3 g des Dibromids XV wurden in 25 ccm abs. Methanol suspendiert und mit einer Lösung von 2,3 g Natrium in 50 ccm Methanol versetzt. Die Hydrierung erfolgte in Gegenwart von Raney-Nickel-Katalysator (aus 20 g Legierung — 50% Nickel —) bei 3 Atm. H_2. Als kaum noch Wasserstoffaufnahme beobachtet werden konnte, wurde weiterer Katalysator aus 5 g Legierung zugegeben und die Hydrierung noch 5 Stunden fortgesetzt. Nun wurde vom Katalysator abgetrennt, in Äther aufgenommen, zuerst mit 2n-Schwefelsäure, dann mit Bicarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Vakuumdestillation ergab 3,9 g (70% d. Th.) Dicyclohexyl (V) vom Sdp. 76—78°/2. n_D^{20} 1,4801. Der Kohlenwasserstoff kristallisierte beim Abkühlen in weißen Nadeln vom Schmp. —2 bis 0°. Mischschmp. 2—3°.

Das IR-Spektrum war mit demjenigen von Dicyclohexyl (n_D^{20} 1,4800) — erhalten durch katalytische Druckhydrierung von Diphenyl[14]) — vollkommen identisch.

1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexan (XVI)

Durch Bromabspaltung aus 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV)
Schmp. 72°

Mit verkupfertem Zink

100 g XV wurden mit 240 g verkupfertem Zinkstaub[15]) in 600 ccm trockenem Dioxan 25 Stunden geschüttelt und anschließend mit 600 ccm Wasser versetzt; der hierbei entstandene Niederschlag wurde mit 2n-Schwefelsäure wieder gelöst. Nach dem Ausschütteln mit Petroläther und Trocknen über Natriumsulfat wurden bei der Vakuumrektifikation*) erhalten:

1. 32 g, Sdp. 88,5— 94°/9, n_D^{20} 1,4868
2. 11 g, Sdp. 136 —144°/9, n_D^{20} 1,5221
3. Destillationsrückstand, welcher beim Abkühlen teilweise kristallisierte.

Fraktion 1 war halogenfrei und ergab mit Tetranitromethan eine helle Braunfärbung. Mit Isoamylnitrit-Salzsäure entstand ein blaues öliges und ein weißes kristallisiertes Nitrosochlorid, welches aus Aceton umkristallisiert bei 144—145° schmolz und auch auf Grund des IR-Spektrums dem 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) zuzuordnen war.

Um den Kohlenwasserstoff von olefinischen Verunreinigungen zu befreien, wurden 30 g der 1. Fraktion in 90 ccm 50-proc. Essigsäure unter Kühlung mit Eiswasser so lange ozonisiert, bis der oben schwimmende Kohlenwasserstoff mit Tetranitromethan nur noch eine ganz schwache Gelbfärbung ergab. Anschließend wurde die Kohlenwasserstoffschicht abgetrennt, unter Zusatz von Natriumcarbonat mit Wasserdampf übergetrieben, in Petroläther aufgenommen und

[14]) Ituo Kagehita, Bull. chem. Soc. Japan **6**, 241—54; Chem. Zbl. **1932**, I, 1358.
[15]) F. Straus, Liebigs Ann. Chem. **342**, 238 (Anm. 107) (1905).
*) Rektifiziert wurde jeweils über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne.

getrocknet. Die Rektifikation ergab 17,5 g (35% d. Th.) 1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexan (XVI) vom Sdp. 90—91°/8. n_D^{20} 1,4838.

I-R-Spektrum Fig. 4.

Die essigsaure Phase der Ozonisierung wurde mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Vereinigen der Ätherauszüge mit dem im vorigen Abschnitt verbliebenen Destillationsrückstand und nach dem Neutralisieren mit Natriumbicarbonat wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther weitgehend entfernt. Durch Tiefkühlen in Trockeneis-Methanol konnten hieraus 1,7 g 1-Cyclohexyl-hexandion-1,5 (XXII) vom Schmp. 37,5—38,5° erhalten werden, dessen Disemicarbazon aus Methanol umkristallisiert bei 191—192° u. Zers. schmolz. Das blaue ölige Nitrosochlorid war also dem 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten (XIX) zuzuordnen.

Die 2. Fraktion war halogenhaltig (für $C_{12}H_{19}Br$: Ber. 32,88%, Gef. Br 32,85%). Der Versuch, das Monobromid (vermutlich ein Gemisch aus XXXI und XXXIII) auf dem üblichen Weg durch Ozonisierung zu reinigen, mißlang, da bei der anschließenden Vakuumdestillation Zersetzung unter Verpuffen eintrat.

Der Destillationsrückstand (3.) wurde 2-mal aus Äther-Methanol umkristallisiert, wobei 150 mg Bis-dicyclohexylyl (XIV) vom Schmp. 174,5—175,5° erhalten wurden.

b) Mit Magnesium

170 g XV wurden in 900 ccm abs. Äther gelöst und mit 15 g Magnesium unter Zusatz von etwas Jod in 100 ccm Äther umgesetzt. Da sich während der Reaktion zwei Schichten ausbildeten, wurde kräftig gerührt und schließlich noch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nun wurde mit Eis zersetzt und der ausgefallene Niederschlag mit 5n-Salzsäure wieder in Lösung gebracht. Der Ätherauszug wurde mit Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und mit Wasserdampf destilliert, wobei ein zäher Rückstand verblieb, dessen Aufarbeitung unten beschrieben wird. Das Wasserdampfdestillat wurde in Petroläther aufgenommen, nach dem Abtrennen mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. destilliert. Hierbei gingen 55 g einer halogenfreien Flüssigkeit vom Sdp. 99—103°/11 über n_D^{20} 1,4887. Daraus entstand mit Isoamylnitrit ein weißes Nitrosochlorid des Cyclohexyl-cyclohexens (XII), welches aus Aceton umkristallisiert bei 144—145° schmolz.

Die Entfernung der olefinischen Verunreinigungen erfolgte wie unter a). Bei der Aufarbeitung ergab die Vakuumrektifikation 30,5 g (36% d. Th.) 1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexan (XVI) vom Sdp. 65—66°/0,5. n_D^{20} 1,4839.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde in Äther aufgenommen und i. V. destilliert. Dabei wurden 23,5 g eines farblosen zähen Öles vom Sdp. 234—236°/1 erhalten, welches kein Halogen mehr enthielt. n_D^{20} 1,5293. Eine starke Gelbfärbung mit Tetranitromethan und das IR-Spektrum deuteten auf einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, wahrscheinlich XXXVI, hin.

Reaktionen des 1-Cyclohexyl-bicyclo-(0,1,3)-hexans (XVI)

1. Einwirkung von Bromwasserstoff

19 g XVI wurden mit 160 ccm gesättigter Bromwasserstoffsäure (d_0:1,85) versetzt und unter häufigem Umschütteln bei 0° aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt, bildete weiterhin die obere Schicht, wurde nach 8 Stunden in Äther

aufgenommen, mit Bicarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Vakuumrektifikation, verlief unter teilweiser HBr-Abspaltung und ergab:

1. 8,7 g, Sdp. 84— 87°/3
2. 7,75 g, Sdp. 106—111°/3

Fraktion 1 lieferte bei nochmaliger Vakuumrektifikation 6,3 g (33% d. Th.) 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten-(1) (XIX) vom Sdp. 96,5—97,5°/12. n_D^{20} 1,4867. Rotbraunfärbung mit Tetranitromethan.

IR-Spektrum Fig. 6. $\lambda_{C=C}$: 6,11 μ.

Aus der 2. Fraktion konnten durch Tiefkühlung auf —70° 1,8 g (6,3% d. Th.) Rohkristalle isoliert werden, welche nach dem Umkristallisieren aus Äther-Methanol bei 46° schmolzen und mit 1-Brom-dicyclohexyl[16]) (XIII) keine Schmelzpunktsdepression ergaben.

2. Reaktion mit Brom

3 g XVI wurden in 15 ccm trockenem CCl_4 mit 3 g Brom in 15 ccm CCl_4 bei —5 bis 0° langsam versetzt. Nach kurzer Zeit verschwand die Bromfarbe unter HBr-Entwicklung jeweils rasch. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. V. hinterblieb ein öliger Rückstand, welcher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

3. Isomerisierung

7 g XVI wurden unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in 100 ccm Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Nach 7 Stunden wurde dieselbe Menge Wasser zugesetzt und der Kohlenwasserstoff in Petroläther aufgenommen. Bei der anschließenden Vakuumrektifikation wurden 5,6 g eines olefinischen Kohlenwasserstoffgemisches erhalten. Sdp. 93—94,5°/9. n_D^{20} 1,4881. Braunfärbung mit Tetranitromethan.

Der Vergleich der IR-Spektren zeigte, daß fast ausschließlich ein Gemisch von 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten-(1) (XIX) und 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) vorlag.

1 g dieses Gemisches ergab bei der Ozonisierung in 50-proc. Essigsäure 280 mg 1-Cyclohexyl-hexandion-1,5 (XXII) vom Schmp. 37—38°.

1,05 g des Olefingemisches wurden mit 100 mg Platinoxyd-Katalysator in 5 ccm Eisessig hydriert. Hierbei wurden innerhalb von 10 Min. 160 ccm Wasserstoff (101% d. Th.) verbraucht. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Vakuumdestillation 0,75 g eines gesättigten Kohlenwasserstoffgemisches vom Sdp. 57—58°/0,6, das neben Dicyclohexyl (V) 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopentan (XXXV) enthielt.

$C_{12}H_{22}$ (166,30)	Ber.	C 86,66	H 13,34
	Gef.	» 86,78	» 13,19

4. Katalytische Hydrierung

3 g XVI wurden in 5 ccm Eisessig (über Chromsäure destilliert) bei Zimmertemperatur mit 200 mg Platinoxyd-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Nach 90 Min. waren 350 ccm (81% d. Th.) Wasserstoff aufgenommen. Die Reaktion schritt aber nur noch langsam weiter voran. Nach Erwärmen auf 50—60°

[16]) R. Truffault, Bull. Soc. chim. France [5] **3**, 442—459.

wurden innerhalb von 60 Min. weitere 90 ccm Wasserstoff (also insgesamt 440 ccm — 102% d. Th. —) verbraucht. Die übliche Aufarbeitung ergab bei der Vakuumdestillation 2,25 g (75% d. Th.) eines Kohlenwasserstoffgemisches vom Sdp. 72—73,5°/2,5. n_D^{20} 1,4877.

Das IR-Spektrum zeigte, daß ein Teil des Gemisches aus Dicyclohexyl (V) bestand. Ferner wird wohl 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopentan (XXXV) entstanden sein.

1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten-(1) (XIX)

90 g Cyclohexylchlorid wurden in 400 ccm trockenem Äther mit 18 g Magnesium zur Grignard-Verbindung umgesetzt und anschließend 54 g 2-Methyl-cyclopentanon zusammen mit 50 ccm Äther bei —40° innerhalb einer Stunde unter Rühren zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde mit 2n-Schwefelsäure zersetzt, der Ätherauszug mit Natriumbicarbonat-Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Vakuumdestillation ergab 39 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 85—92°/0,15. n_D^{20} 1,4965.

Sowohl das UV-Spektrum (λ_{max}: 258 mμ, log ε 3,85) als auch das IR-Spektrum zeigten, daß bedeutende Mengen eines α,β-ungesättigten Ketons neben einem Alkohol (IR-Spektrum: λ_{OH}: 2,89μ) entstanden waren.

Ohne weitere Reinigung wurde dieses Reaktionsprodukt der Wasserabspaltung unterworfen, wobei während 30 Min. mit 20 g Kaliumbisulfat bei 120 mm unter Rückfluß auf 140—160° erhitzt wurde. Nach der Destillation mit Wasserdampf wurde in Petroläther aufgenommen und i. V. rektifiziert. Hierbei gingen 2,6 g eines olefinischen Kohlenwasserstoffs vom Sdp. 57—60°/0,4, n_D^{20} 1,4892 über. Um ketonische Verunreinigungen abzutrennen, wurde mit n-Hexan über 30 g Aluminiumoxyd nach Brockmann chromatographiert. Die Vakuumdestillation ergab 1,3 g 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten-(1) (XIX) vom Sdp. 98—99°/12; n_D^{20} 1,4868. 0,8 g des Olefins führten bei der Ozonisierung in 3 ccm 50-proc. Essigsäure zu 0,35g 1-Cyclohexyl-hexandion-1,5(XXII)vom Schmp. 36,5—37,5°.

1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten-(1)-ozonid (XX)

1,85 g XIX wurden in 8 ccm n-Hexan bei —60° ozonisiert. Anschließend wurde von geringen Mengen Polymerprodukten abdekantiert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Als Rückstand blieben 1,95 g einer schwach gelb gefärbten Flüssigkeit, welche i. V. destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf konnten hierbei 1,1 g eines ganz schwach gelbstichigen Öles vom Sdp. 108—109°/2,7 erhalten werden. n_D^{20} 1,4780.

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,18)	Ber.	C 67,89	H 9,50	O 22,61
	Gef.	» 68,85	» 10,00	» 21,5

Aktiver Sauerstoff: 68,3 und 69% d. Th.

Nach Elementaranalyse und IR-Spektrum war das Ozonid noch durch rund 15% 1-Cyclohexyl-hexandion-1,5 (XXII) verunreinigt.

Das UV-Absorptionsspektrum (n-Hexan) war mit dem Spektrum von Dimethyl-cyclopenten-ozonid nahezu identisch.

Endabsorption bei 220 mμ log ε : 3,1.

1-Cyclohexyl-hexandion-1,5 (XXII)

a) Durch katalytische Hydrierung des Ozonids XX

240 mg XX wurden in 2 ccm Methanol mit 150 mg Palladium auf Calciumcarbonat als Katalysator bei Zimmertemperatur hydriert, wobei 20,8 ccm Wasserstoff (73% d. Th.) aufgenommen wurden. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in etwas Äther aufgenommen und durch Tiefkühlung zur Kristallisation gebracht. Hierbei konnten 85 mg (39,3% d. Th.) XXII isoliert werden. Schmp. 37,5—38,5°.

b) Durch Ozonspaltung von 1-Cyclohexyl-2-methyl-cyclopenten-(1) (XIX)

6 g XIX wurden in 25 ccm 50-proc. Essigsäure solange ozonisiert, bis der oben schwimmende Kohlenwasserstoff verschwunden war. Dann wurde mit Natriumjodid reduziert, das ausgeschiedene Jod mit Natriumthiosulfat-Lösung entfernt und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumbicarbonat-Lösung und nach dem Trocknen über Natriumsulfat konnte durch Vakuumdestillation bei 0,6 mm zwischen 100 und 140° ein schwach gelb gefärbtes Öl gewonnen werden, welches am Kühlfinger z. T. auskristallisierte. Hieraus wurden durch Umkristallisieren aus Äther unter Tiefkühlung in Trockeneis-Methanol 2,7 g (40% d. Th.) des Diketons XXII (perlmutterglänzende Blättchen, Schmp. 38—39°) erhalten.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196,28)	Ber.	C 73,43	H 10,27	O 16,30
	Gef.	» 73,43	» 10,23	» 16,4

Molgew. nach Rast: Gef. 194.

UV-Absorptionsspektrum (Methanol) Fig. 1, Kurve I.

λ_{max}: 286 mμ, log ε: 1,74, λ_{min}: 248 mμ, log ε: 1,40.

λ_{max}: 236 mμ, log ε: 1,47.

IR-Spektrum (fest): $\lambda_{C=O}$: 5,84 μ.

Disemicarbazon. Feine Nadeln aus Methanol. Schmp. 191—192°.

$C_{14}H_{26}O_2N_6$ (310,40) Ber. N 27,08 Gef. N 26,97, 27,17.

UV-Absorptionsspektrum (Methanol).

λ_{max}: 227 mμ, log ε: 4,43.

3-Cyclohexyl-cyclohexen-(2)-on (XXIII)

a) 2,8 g 1-Cyclohexyl-hexandion-1,5 (XXII) wurden mit 20 ccm 15-proc. Natronlauge 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch anschließend mit Wasserdampf destilliert und 2-mal mit je 60 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Durch Vakuumdestillation konnten 1,1 g (42% d. Th.) Keton XXIII vom Sdp. 111—113°/0,7 erhalten werden. n_D^{20} 1,5187.

$C_{12}H_{18}O$ (178,26)	Ber.	C 80,85	H 10,18	O 8,98
	Gef.	» 80,41	» 10,05	» 9,4

UV-Absorptionsspektrum (Methanol) Fig. 1, Kurve II.

λ_{max}: 238 mμ, log ε: 4,19; λ_{max}: 307 mμ, log ε: 1,83,

λ_{min}: 282 mμ, log ε: 1,73.

IR-Spektrum $\lambda_{C=O}$: 6,03 μ; $\lambda_{C=C}$: 6,20 μ.

Semicarbazon. Blättchen aus Methanol. Schmp. 191—192°.

$C_{13}H_{21}ON_3$ (235,32) Ber. N 17,86 Gef. N 18,14, 18,27

UV-Absorptionsspektrum (Methanol).

λ_{max}: 267 mμ, log ε: 4,48.

b) Analog der Darstellung alkylierter Cyclohexenone[17]) wurden zu einer aus 65 g Cyclohexylchlorid und 13,2 g Magnesium in 200 ccm Äther hergestellten Grignard-Lösung bei —40° 48 g Dihydroresorcin-monoäthyläther[18]) in 220 ccm Äther im Verlauf von 2 Stunden unter starkem Rühren zugetropft. Nach weiteren 60 Min. wurde mit 10 g Eis und 150 ccm kalter 2n-Schwefelsäure zersetzt, anschließend das gesamte Reaktionsprodukt solange mit Wasserdampf destilliert, bis das Destillat vollkommen klar überging. Nach dem Abtrennen der Ätherschicht wurde 3-mal mit je 60 ccm Petroläther extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Vakuumrektifikation konnten 8,7 g (12% d. Th.) Keton XXIII erhalten werden. Sdp. 110—110,5°/0,7.

$C_{12}H_{18}O$ (178,26) Ber. C 80,85 H 10,18 O 8,98
Gef. » 80,71 » 10,22 » 9,1

n_D^{20} 1,5203, d_4^{20} 0,9994, M_D Ber. 52,76, Gef. 54,25, E: + 1,49.

UV-Absorptionsspektrum (Methanol) Fig. 1, Kurve II.

λ_{max}: 238 mμ, log ε: 4,20; λ_{max}: 307 mμ, log ε: 1,84,

λ_{min}: 282 mμ, log ε: 1,74.

IR-Spektrum $\lambda_{C=O}$: 6,03 μ; $\lambda_{C=C}$: 6,20 μ.

Semicarbazon aus Methanol. Blättchen vom Schmp. 192—193°.

UV-Absorptionsspektrum (Methanol).

λ_{max}: 267 mμ, log ε: 4,49.

Die IR-Spektren der nach a) und b) dargestellten Präparate waren vollkommen identisch.

3-Cyclohexyl-cyclohexen-(2)-ol (XXIV)

Zu 0,7 g $LiAlH_4$ in 50 ccm abs. Äther wurden unter Rühren 6,1 g Cyclohexyl-cyclohexenon (XXIII), gelöst in 30 ccm Äther, langsam zugetropft, wobei leichte Erwärmung auftrat. Nach einer Stunde wurde mit 10 g Eiswasser zersetzt und eine Lösung von 4 g Ammoniumchlorid und 10 ccm konz. Salzsäure in 40 ccm Wasser zugegeben. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, mit Bicarbonat gewaschen und das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat i. V. entfernt. Hierbei blieben 5,9 g eines farblosen öligen Rückstandes, welcher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, und beim Versuch, ihn i. V. bei 60° zu sublimieren, bereits Wasser abspaltete.

2-Cyclohexyliden-cyclohexen (XXI)

a) Durch Wasserabspaltung aus Cyclohexyl-cyclohexenol (XXIV)

4,2 g XXIV wurden mit 25 ccm 50-proc. Schwefelsäure 15 Min. bei 60° behandelt und anschließend das Ganze mit Wasserdampf destilliert. Die Vakuumdestillation ergab:

[17]) G. F. Woods, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2028 (1949).
[18]) G. F. Woods u. I. W. Tucker, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2174 (1948).

1. 0,5 g, Sdp. 81 —83°/2 n_D^{20} 1,5223
2. 1,0 g, Sdp. 83 —83,5°/2 n_D^{20} 1,5235
3. 0,8 g, Sdp. 83,5—85°/2 n_D^{20} 1,5271

$C_{12}H_{18}$ (162,26) Ber. C 88,82 H 11,18
Gef. » 88,57 » 11,23

UV-Absorptionsspektrum (Hexan) Fig. 2, Kurve II.

λ_{max}: 247,5 mμ, log ε: 4,14

Das Dien dürfte, wie die mit dem Siedepunkt ansteigenden Brechungsindices zeigen, nicht ganz einheitlich gewesen sein.

b) Durch HBr-Abspaltung aus 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV)

35 g XV wurden mit 500 ccm Pyridin 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit 500 ccm Wasser versetzt, in Petroläther aufgenommen und die Kohlenwasserstoffschicht mit Wasserdampf destilliert, nachdem vorher angesäuert worden war. Nach der üblichen Vorbereitung zur Destillation wurden 8,5 g (49% d. Th.) eines farblosen Öles vom Sdp. 70—73°/1 erhalten. Nochmalige Rektifikation ergab:

1. 1,9 g, Sdp. 62 —65,5°/0,25 n_D^{20} 1,5171
2. 2,2 g, Sdp. 65,5—66,5°/0,25 n_D^{20} 1,5193
3. 3,3 g, Sdp. 66,5—68°/0,25 n_D^{20} 1,5216

UV-Absorptionsspektrum (n-Hexan) der 2. Fraktion Fig. 3, Kurve III.

λ_{max}: 247,5 mμ, log ε: 3,86.

UV-Spektrum und Brechungsindices zeigen, daß das Reaktionsprodukt nur zum Teil aus dem Dien XXI bestand. Cyclohexyl-cyclohexadien (XXXVII) dürfte in keinem Falle entstanden sein, da dieses Dien ein Absorptionsmaximum bei etwa 260 mμ besitzen müßte[19]).

Umsetzungen mit 2-Cyclohexyliden-cyclohexen (XXI)

1. Katalytische Hydrierung

1,75 g XXI wurden mit 80 mg vorhydriertem Platinoxyd-Katalysator in 15 ccm Eisessig bis zur Aufnahme von 540 ccm Wasserstoff geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab die Vakuumdestillation 1,4 g (78% d. Th.) an reinem Dicyclohexyl (V) (IR-Spektrum) vom Sdp. 51,5—52°/0,05. Schmp. 1°; n_D^{20} 1,4800.

2. Ozonisierung

4,0 g XXI wurden in 10 ccm 50-proc. Essigsäure bis zum Verschwinden der Kohlenwasserstoffschicht ozonisiert. Nach der üblichen Aufarbeitung gingen bei der Destillation bei 10 mm zwischen 35 und 47° 0,21 g einer farblosen Flüssigkeit über, welche ein p-Nitrophenylhydrazon ergab. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol: gelbe Nädelchen vom Schmp. 142—143°. Mit dem p-Nitrophenylhydrazon des Cyclohexanons (Schmp. 143—144°) trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

[19]) L. F. Fieser, J. Org. Chemistry **15**, 930 (1950).

Bis-dicyclohexylyl (XIV)

10 g 1-Brom-dicyclohexyl (XIII), gelöst in 70 ccm Äther, wurden unter Zugabe von etwas Äthylbromid mit 1 g Magnesium in 50 ccm Äther zur Grignard-Verbindung umgesetzt und anschließend noch eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde unter guter Kühlung mit Eis zersetzt und bis zur Auflösung des hierbei ausgefallenen Niederschlages 2n-Schwefelsäure zugegeben. Die übliche Aufarbeitung ergab bei der Vakuumdestillation 5 g eines Kohlenwasserstoffgemisches vom Sdp. 105—107°/12, welches sich dem IR-Spektrum nach aus Dicyclohexyl (V) und Cyclohexyl-cyclohexen (XII) zusammensetzte.

Der Kolbenrückstand kristallisierte nach Zugabe von etwas Äther in weißen Nadeln, welche zuerst aus Äther, dann aus Methanol umkristallisiert wurden. Ausbeute 0,15 g XIV (2,2% d. Th.) vom Schmp. 176—176,5°.

$C_{24}H_{42}$ (330,58)	Ber.	C 87,19	H 12,81
	Gef.	» 87,21	» 12,91

Molgew. (nach Rast). Gef. 319.

Isomerisierung von 1,1'-Dibrom-dicyclohexyl (II)

a) Zu 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV) *vom Schmp. 72°*

3 g II wurden bei Zimmertemperatur mit 15 ccm Bromwasserstoff in Eisessig (d_4^{20} 1,35) versetzt und täglich einmal gut durchgeschüttelt. Nach 6 Tagen konnten beim Absaugen 2,1 g (70% d. Th.) feine weiße Nadeln isoliert werden, welche nach dem Umkristallisieren aus Äther-Methanol bei 71° schmolzen. Mit einem aus Cyclohexanonpinakon (I) hergestellten Präparat trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

Wurde 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV) vom Schmp. 72° denselben Reaktionsbedingungen unterworfen, so konnten nach 6 Tagen ebenfalls nur 70% des eingesetzten Dibromides zurückgewonnen werden.

b) Zu 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XVIII) *vom Schmp. 83°*

3 g II wurden wie unter a) mit HBr in Eisessig umgesetzt. Mach 10 Wochen waren die zwischenzeitlich entstandenen feinen Nadeln in Blättchen übergegangen. Die Rohausbeute betrug nach dem Absaugen 2,0 g (66% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Methanol: Schmp. 79—80°.

Das IR-Spektrum zeigte die Identität mit einem bei 82—83° schmelzenden Präparat.

Isomerisierung von 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV) vom Schmp. 72°

80 g XV wurden mit 300 ccm HBr in Eisessig (d_4^{20}: 1,35) versetzt und während 10 Wochen unter öfterem Umschütteln des Reaktionsgemisches auf Zimmertemperatur gehalten. Vor dem Absaugen wurde das Ganze noch über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Rohausbeute 71 g (89% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurden 59 g 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XVIII) vom Schmp. 82—83° erhalten.

IR-Spektrum Fig. 7. — UV-Spektrum Fig. 3, Kurve III.

$C_{12}H_{20}Br_2$ (324,11)	Ber.	C 44,47	H 6,22	Br 49,31
	Gef.	» 44,52	» 6,51	» 49,0

Entbromung von 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XVIII) vom Schmp. 83°

a) Mit verkupfertem Zink

30 g des Dibromids XVIII wurden in 200 ccm trockenem Dioxan mit 75 g verkupfertem Zinkstaub nach anfänglicher Kühlung mit Wasser 25 Stunden geschüttelt. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wurde der entstandene Kohlenwasserstoff in Petroläther aufgenommen. Die Vakuumrektifikation ergab:

1. 5,6 g, Sdp. 101—106°/12 n_D^{20} 1,4857
2. 2,2 g, Sdp. 117—119°/1,4 n_D^{20} 1,5234
3. Rückstand.

Die 1. Fraktion ergab mit Tetranitromethan eine Braunfärbung. Das IR-Spektrum zeigte, daß die olefinischen Bestandteile beträchtliche Mengen Cyclohexyl-cyclohexen (XII) enthielten. Um diese zu entfernen, wurde wie üblich ozonisiert und aufgearbeitet. Bei der Vakuumdestillation wurden 3,2 g eines gesättigten Kohlenwasserstoffes vom Sdp. 102—102,5°/12 erhalten. Schmp. 0—1°; n_D^{20} 1,4801.

Das IR-Spektrum identifizierte den Kohlenwasserstoff als Dicyclohexyl (V).

Die 2. Fraktion war bromhaltig und auf Grund der Farbreaktion mit Tetranitromethan und des IR-Spektrums wenigstens zum Teil als ungesättigt (vermutlich Gemisch aus XXXI und XXXIII) zu betrachten.

$C_{12}H_{19}Br$ (243,08)	Ber.	C 59,24	H 7,88	Br 32,88
$C_{12}H_{21}Br$ (245,08)	»	» 58,76	» 8,63	» 32,61
	Gef.	» 59,41	» 8,32	» 32,2

Aus dem Destillationsrückstand konnte eine geringe Menge (14 mg) Bis-dicyclohexylyl (XIV) erhalten werden. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Äther-Methanol: 173—174°.

b) Mit Magnesium

30 g des Dibromids XVIII wurden in 200 ccm abs. Äther gelöst und mit 5,0 g Magnesium in 50 ccm Äther umgesetzt, wobei die Reaktion mit Äthylbromid eingeleitet wurde. Nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde mit Eis zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Die Vakuumrektifikation ergab:

1. 8,5 g, Sdp. 72— 76°/0,5 n_D^{20} 1,4883
2. 3,8 g, Sdp. 230—232°/0,7 n_D^{20} 1,5289

Das IR-Spektrum zeigte, daß die 1. Fraktion eine ähnliche Zusammensetzung wie unter a) besaß. Nach der Entfernung olefinischer Verunreinigungen mit Ozon ergab die Vakuumdestillation 3,2 g Dicyclohexyl (V) vom Sdp. 105—106°/15; n_D^{20} 1,4800, Schmp. 1—2°.

Die 2. Fraktion ergab mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung. Der Siedepunkt deutet auf einen dimeren Kohlenwasserstoff hin.

HBr-Abspaltung aus 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XVIII) vom Schmp. 83°

20 g XVIII wurden mit 250 ccm Pyridin 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit 250 ccm Wasser wurde in Petroläther aufgenommen und nach dem Ansäuern mit Wasserdampf destilliert. Die Vakuumdestillation bei

1,2 mm ergab 3,6 g (36% d. Th.) eines ungesättigten Kohlenwasserstoffes vom Sdp. 72—75°.

Der UV-Absorption nach lag kein Dien mit konjugierten Doppelbindungen vor.

Dibromid $C_{12}H_{20}Br_2$ *vom Schmp. 118°*

1,2 g des oben erhaltenen ungesättigten Kohlenwasserstoffes wurden mit 6 ccm HBr-gesättigtem Eisessig geschüttelt. Nach einiger Zeit trat Kristallisation ein. Die Rohausbeute betrug 1,0 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurden 0,35 g perlmutterglänzende Blättchen vom Schmp. 117—118° erhalten.

$C_{12}H_{20}Br_2$ (324,11)	Ber.	C 44,47	H 6,22	Br 49,31
	Gef.	» 44,35	» 6,43	» 49,3

UV-Spektrum Fig. 3, Kurve IV.

1,1-Pentamethylen-bicyclo-(0,1,4)-heptan[20]) (IX)

Pyrazolin des Cyclohexyliden-cyclohexanons

25 g des Ketons werden in 50 ccm abs. Alkohol gelöst, unter Kühlung allmählich mit 12 ccm Hydrazinhydrat versetzt und das Reaktionsgemisch vier Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird der Alkohol i. V. abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdunsten des Äthers i. V. hinterbleibt das Pyrazolin als weiße Kristallmasse in nahezu quantitativer Ausbeute. Es kann aus Äther umkristallisiert werden und zersetzt sich beim Aufbewahren an der Luft schon nach kurzer Zeit unter Gasentwicklung. I. V. ist es jedoch längere Zeit beständig.

Thermische Zersetzung. 15 g Pyrazolin werden mit 3 g pulverisiertem KOH und platinierten kleinen Tonstücken gut vermischt und in einem mit Destillieraufsatz versehenen 100-ccm-Kölbchen allmählich auf 250° erhitzt. Hierbei destilliert der gebildete Kohlenwasserstoff unter lebhafter Stickstoffentwicklung langsam über. Das Destillat wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Vakuumdestillation ergibt 9 g (70% d. Th.) IX vom Sdp. 108—108,5°/18. Um olefinische Verunreinigungen zu entfernen, wird der Kohlenwasserstoff in 50-proc. Essigsäure ozonisiert. Die anschließende Vakuumdestillation ergibt 6,5 g Kohlenwasserstoff vom Sdp. 108,5/18. IR-Spektrum Fig. 4.

$C_{12}H_{20}$ (164,3)	Ber.	C 87,80	H 12,20	
	Gef.	» 87,89	» 12,44	

n_D^{20} 1,4966, d_4^{20} 0,9015, M_D Ber. 51,07 Gef. 52,7

Reaktionen von 1,1-Pentamethylen-bicyclo-(0,1,4)-heptan (IX)

1. Einwirkung von Bromwasserstoff

2 g IX wurden bei 0° mit 20 ccm gesättigter Bromwasserstoffsäure versetzt und gut durchgeschüttelt. Nach einer Stunde hatte sich die obere Schicht in eine Kristallkruste verwandelt. Nach dem Absaugen und Trocknen auf einem Ton-

[20]) Herrn Dr. E. Vogel danke ich für die freundliche Genehmigung, die Darstellung des Kohlenwasserstoffes hier zu beschreiben.

teller betrug die Rohausbeute 2,75 g (95% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurde reines 1-Brom-dicyclohexyl (XIII) vom Schmp. 46—46,5° erhalten.

2. Einwirkung von Chlorwasserstoff

1 g IX wurde bei 5° mit 12 ccm HCl-gesättigtem Eisessig versetzt und gut durchgeschüttelt. Schon nach wenigen Minuten kristallisierte das dem Bromid XIII analoge 1-Chlor-dicyclohexyl[16]) in weißen Nadeln aus. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Äther-Methanol wurden 1,05 g (86% d. Th.) Monochlorid vom Schmp. 40° erhalten. Mit einem aus 1-Cyclohexyl-cyclohexanol-(1) unter denselben Bedingungen dargestellten Präparat trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

3. Einwirkung von Brom

4,4 g IX wurden in 20 ccm trockenem CCl_4 unter guter Kühlung mit 4,4 g Brom in 20 ccm CCl_4 tropfenweise versetzt, wobei die Temperatur nicht über —2° anstieg. Die Bromfarbe verschwand unter HBr-Entwicklung jeweils rasch. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. V. blieben 8,2 g eines Öles zurück, welches nur sehr schwer zur teilweisen Kristallisation gebracht werden konnte. Rohausbeute nach dem Absaugen 1,5 g. Nach 2-mal. Umkristallisieren aus Äther-Methanol konnten 0,6 g eines in weißen Nadeln kristallisierenden Tribromides (XXXIV) vom Schmp. 124—125° isoliert werden.

$C_{12}H_{19}Br_3$ (403,02)	Ber.	C 35,76	H 4,75	Br 59,49
	Gef.	» 36,29	» 5,24	» 58,7

UV-Spektrum Fig. 3, Kurve VI.

Mit einem durch Bromierung von 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) dargestellten Präparat[16]) (Schmp. 125°) trat keine Schmelzpunktsdepression ein.

4. Isomerisierung

a) Mit Chlorwasserstoff-Eisessig

7,5 g IX wurden in 50 ccm HCl-gesättigtem Eisessig 8 Stunden unter Einleiten von trockenem HCl am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ccm Wasser versetzt, der Kohlenwasserstoff in Petroläther aufgenommen, das Ganze mit Wasserdampf übergetrieben, abgetrennt, getrocknet und rektifiziert. Sdp. 76—77°/1,6. Ausbeute 4,8 g (64% d. Th.) 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII). n_D^{20} 1,4947.

Nitrosochlorid: Weiße Nadeln aus Aceton vom Schmp. 143—144°.

b) Mit wasserfreiem Zinkchlorid

8 g IX wurden mit 8 g wasserfreiem Zinkchlorid 3 Stunden auf 140° erhitzt, das Reaktionsprodukt anschließend mit Wasserdampf destilliert und in Petroläther aufgenommen. Die Vakuumdestillation ergab 4,4 g (55% d. Th.) 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) vom Sdp. 65—67°/1. n_D^{20} 1,4943. Weißes Nitrosochlorid vom Schmp. 145° nach 2-mal. Umkristallisieren aus Aceton.

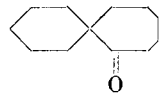
Anhang

Spiro-5,6-dodecan und Derivate

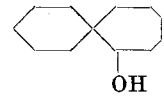
Auf Grund der anfänglichen Annahme, das 1,3-Dibrom-dicyclohexyl (XV) sei ein Spiranderivat (VII), wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung der entsprechende

Kohlenwasserstoff, das Spiro-5,6-dodecan (XXXVIII) durch Clemmensen-Reduktion von Cyclohexan-spiro-cycloheptanon (XXXIX) dargestellt.

XXXVIII



XXXIX



XL

Ferner wurde das Verhalten von Cyclohexan-spiro-cycloheptanol (XL) bei der Wasserabspaltung mit Zinkchlorid und bei der Einwirkung von Bromwasserstoff untersucht.

Bei der Wasserabspaltung geht der Alkohol XL unter Retropinakolinumlagerung fast ausschließlich in Cyclohexylcyclohexen (XII) über.

Mit HBr ergibt XL ebenfalls unter Umlagerung das 1-Bromdicyclohexyl (XIII).

Spiro-5,6-dodecan (XXXVIII)

15 g Cyclohexan-spiro-cycloheptanon (XXXIX)[21]) wurden in 30 ccm Toluol mit 50 ccm konz. Salzsäure und 25 g amalgamierten Zinkspänen während 25 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abtrennen der Toluolschicht ergab die Vakuumdestillation 1,9 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 103—106°/9. n_D^{20} 1,4890. Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Die Hauptmenge blieb als zäher Rückstand im Destillierkolben zurück. Um geringe Mengen unveränderten Ketons zu entfernen, wurde mit einer gesättigten Lösung von 3 g Semicarbazid-hydrochlorid und 4 g Natriumacetat in 30 ccm Methanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt und der Kohlenwasserstoff in etwas Petroläther aufgenommen. Nun wurde mit Wasserdampf destilliert, der Kohlenwasserstoff abgetrennt und in 4 ccm 50-proc. Essigsäure zur Entfernung olefinischer Verunreinigungen so lange ozonisiert, bis der Kohlenwasserstoff mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr ergab. Anschließend wurde die Kohlenwasserstoffschicht abgetrennt, nach Zugabe von etwas Natriumcarbonat mit Wasserdampf destilliert und in Petroläther aufgenommen. Nach dem Trocknen ergab die Vakuumdestillation 0,6 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 61—62°/0,6. n_D^{20} 1,4859. Keine Gelbfärbung mehr mit Tetranitromethan.

$C_{12}H_{22}$ (166,30)	Ber.	C 86,66	H 13,34
IR-Spektrum Fig. 5.	Gef.	» 86,70	» 13,14

Cyclohexan-spiro-cycloheptanol (XL)

Zu 500 ccm einer 0,5 mol. ätherischen Lösung von $LiAlH_4$ wurden innerhalb von 25 Min. unter starkem Rühren 19 g XXXIX in 60 ccm Äther zugetropft, wobei leichte Erwärmung auftrat. Anschließend wurde noch 45 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen mit Eiswasser vorsichtig zersetzt und so lange

[21]) M. Quadrat-I-Khuda u. A. K. Ray, J. Indian chem. Soc. **16**, 525 (1939).

2n-Schwefelsäure zugegeben, bis die aus zwei Schichten bestehende Lösung klar war, dann der abgetrennte Ätherauszug mit Bicarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Vakuumrektifikation ergab nach einem geringen Vorlauf 17,1 g (89% d. Th.) eines farblosen zähflüssigen Öles vom Sdp. 104,5—105,5°/1,5.

$C_{12}H_{22}O$ (182,30)	Ber.	C 79,06	H 12,16	O 8,78
	Gef.	» 78,98	» 11,98	» 9,1

n_D^{20} 1,5108, d_4^{20} 1,0070, M_D Ber. 54,74 Gef. 54,22.

Umsetzungen von Cyclohexan-spiro-cycloheptanol (XL)

Wasserabspaltung aus XL

11,1 g XL wurden bei einem Vakuum von etwa 140 mm mit 10 g wasserfreiem Zinkchlorid 40 Min. unter Rückfluß (140°) erhitzt, das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf destilliert, in Petroläther aufgenommen und getrocknet. Die Vakuumdestillation ergab 9,4 g (94% d. Th.) eines Kohlenwasserstoffes vom Sdp. 103—107°/12. Nach nochmaliger Rektifikation wurden 8,0 g eines olefinischen Kohlenwasserstoffes vom Sdp. 106—107°/12 erhalten. n_D^{20} 1,4962.

Nitrosochlorid. 0,8 g des Kohlenwasserstoffs wurden mit 1 ccm Isoamylnitrit auf —20° abgekühlt und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Nach anfänglicher Olivgrünfärbung schieden sich nach geraumer Zeit weiße Kristalle ab, wobei die Farbe der Lösung in reines Blau überging. Ein blaues Nitrosochlorid konnte aber nicht isoliert werden. Das weiße Nitrosochlorid zeigte nach 2-mal. Umkristallisieren aus Aceton einen Schmp. von 144—145°.

Das IR-Spektrum zeigte beim Vergleich mit reinem 1-Cyclohexyl-cyclohexen (XII) — erhalten aus 1-Cyclohexyl-cyclohexanol durch Wasserabspaltung mit Zinkchlorid[22]) —, daß fast ausschließlich dieses Olefin (XII) vorlag. Die Blaufärbung bei der Darstellung des Nitrosochlorids könnte auf geringe Mengen $\Delta^{11,12}$-Bicyclo-(0,5,5)-dodecen hinweisen.

Einwirkung von Bromwasserstoff auf XL

1 g XL wurde mit 6 ccm HBr-gesättigtem Eisessig versetzt und bei Zimmertemperatur geschüttelt. Schon nach kurzer Zeit trat Kristallisation ein. Nach einer Stunde wurde abgesaugt, wobei 1,15 g (85% d. Th.) eines kristallisierten Monobromids erhalten wurden. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Äthanol 0,9 g 1-Bromdicyclohexyl (XIII) vom Schmp. 46—46,5°.

[22]) O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. **381**, 104 (1911).

Über Ommochrome, III. Mitteilung:

Synthese des Xanthommatins

Von *Adolf Butenandt, Ulrich Schiedt* und *Ernst Biekert*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 30. April 1954)

(Mit 4 Figuren im Text)

Prof. Dr. Wolfgang Stock, Tübingen zum 80. Geburtstag gewidmet

In der vorhergehenden Mitteilung[1]) konnten wir zeigen, daß der aus den Schlupfsekreten von Vanessa urticae (kleiner Fuchs) in kristallisierter Form isolierte[2]) Farbstoff der Ommochrom-Reihe, das Xanthommatin, 3-Oxykynurenin (Ia) als Strukturelement enthält. Aus dem Auftreten von Xanthurensäure beim alkalischen und von Alanin beim fermentativen Abbau des Xanthommatins schlossen wir, daß das Oxykynurenin im Farbstoff in einer Bindungsart vorliegt, die seine Seitenkette intakt läßt und aus der es hydrolytisch (intermediär) in Freiheit gesetzt werden kann.

Es war zunächst mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Bindung des Oxykynurenins im Farbstoffmolekül peptidartig über eine oder beide Aminogruppen erfolgt, oder daß die Oxo-Gruppe eine Azomethin-Bindung eingegangen sei; jedoch zeigt die Stabilität des Xanthommatins gegen konz. Salzsäure, daß beide Bindungsarten nicht wahrscheinlich sind.

Einen Hinweis auf die Bindungsart des Oxykynurenins in den Ommochromen liefern ältere Versuche von Danneel[3]) über den Pigmentbildungsvorgang im überlebenden Puppenauge von vbw-Drosophila: In den Augen der isolierten Köpfe lagert sich Pigment ab, wenn man der Salzlösung, in der sie sich befinden, geringe Mengen von Kynurenin zusetzt. Da Spuren von Natriumcyanid diese Ausfärbung der Augen verhindern, schloß Danneel, daß Kynurenin durch cyanid-empfindliche Fermente oxydativ in Ommochrome übergeführt wird.

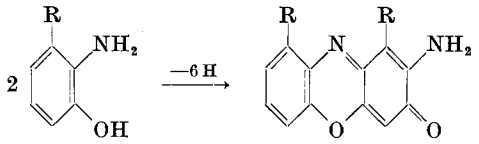
---

[1]) 2. Mitteilung: A. Butenandt, U. Schiedt u. E. Biekert, Liebigs Ann. Chem. **587**, 229 (1954).

[2]) 1. Mitteilung: A. Butenandt, U. Schiedt, E. Biekert u. P. Kornmann, Liebigs Ann. Chem. **587**, 217 (1954).

[3]) Biol. Zbl. **1941**, 61.

J. Keck*) konnte durch geeignete Modellversuche zuerst wahrscheinlich machen, daß die Ommochrome aus Oxykynurenin tatsächlich durch einen Oxydationsprozeß entstehen, der an der o-Amino-phenol-gruppierung des Oxyknurenins angreift. Über das Verhalten von o-Amino-phenolen gegen Oxydationsmittel liegen zahlreiche ältere Untersuchungen vor, u. a. von O. Fischer[4]), Diepolder[5]), Kehrmann[6]) und von Auwers[7]): Aus 2-Amino-phenolen, die in 5-Stellung unsubstituiert sind, entstehen bei der Oxydation mit Luft in alkalischer Lösung, mit Quecksilberoxyd oder mit Ferricyankalium 3-Amino-phenoxazone:



I II

a) R = —CO · CH_2 · CH(NH$_2$) · COOH

b) R = —CO · CH_3

Bevor wir die Oxydationsversuche mit dem schwer zugänglichen 3-Oxykynurenin unternahmen, studierten wir das Verhalten des dem Oxykynurenin sehr ähnlichen 2-Amino-3-oxy-acetophenons (Ib), das wir in Form seines Hydrochlorids durch katalytische Hydrierung von 2-Nitro-3-oxy-acetophenon in alkoholischer Lösung über Raney-Nickel und Sättigen der Lösung mit Chlorwasserstoff darstellten.

Eine Oxydation des Amino-oxy-acetophenons in alkalischer Lösung erschien uns nicht zweckmäßig, da unter diesen Bedingungen die Seitenkette des Oxykynurenins selbst in nicht einheitlich verlaufender Reaktion abgebaut wird[1]). Wir oxydierten daher die Modellsubstanz mit Ferricyankalium (2 Mol) in Phosphatpuffer vom p_H 7,1. Die Oxydation verläuft bei Zimmertemperatur praktisch augenblicklich und es entsteht in 80-proc. Ausbeute 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IIb) vom Zers. Pkt. 251°.

*) J. Keck, unveröffentlichte, an unserem Institut durchgeführte Untersuchungen, die in anderem Zusammenhang publiziert werden sollen.

[4]) O. Fischer u. E. Hepp, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2792 (1890); O. Fischer u. O. Jonas, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2782 (1894).

[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2816 (1902).

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 134 (1906).

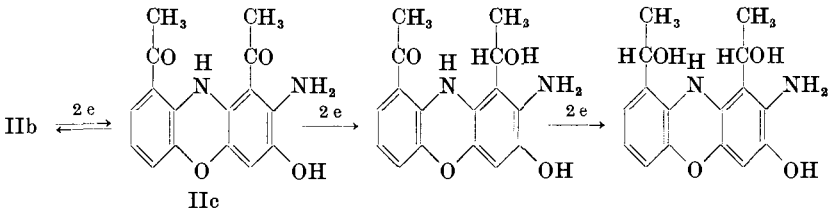
[7]) Fortschr. Chem., Physik, physik. Chem. **18**, Heft 2, 1; C. **1924**, II, 2265.

Dieselbe Verbindung wurde an unserem Institut schon früher von J. Keck unter Verwendung von Quecksilberoxyd als Oxydationsmittel dargestellt.

Wir führten die Oxydation mit gleichen Mengen von Ferricyankalium bei verschiedenem p_H durch und beobachteten, daß die Ausbeute an Phenoxazon (IIb) mit abnehmendem p_H sinkt.

Das gelborange farbige Phenoxazon zeigt dasselbe charakteristische Redoxverhalten wie das Xanthommatin: Bei katalytischer Hydrierung über Palladium-Mohr und bei Reduktion mit Natrium-dithionit oder schwefliger Säure geht es in einen intensiv roten Farbstoff über, der beim Stehen an der Luft wieder zum ursprünglichen Phenoxazon oxydiert wird.

Aus dem Polarogramm des 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons (IIb) (Fig. 1) geht hervor, daß das Phenoxazon in drei Stufen von gleichem Elektronenverbrauch reduziert wird:



Die erste Stufe, der Übergang vom Chinon (IIb) zum Hydrochinon (IIc), ist reversibel. Die katalytische Hydrierung über Palladium-Mohr in alkohol. Lösung bleibt auf der Stufe des roten Hydrochinons stehen.

Eine Acetylierung der Aminogruppe des Phenoxazons IIb unter verschiedenen Bedingungen gelang uns nicht. Wir möchten dies auf die sterische Behinderung und die Wasserstoffbrücken zu den benachbarten C=O-Gruppen zurückführen.

Oxydiert man unter gleichen Bedingungen 3-Oxykynurenin mit Kaliumferricyanid, so entsteht eine etwas blaustichige, gelbbraune Lösung, aus der beim Einleiten von Schwefeldioxyd rote Flocken ausfallen. Diese lassen sich aus Methanol-Salzsäure fraktioniert kristallisieren: Zunächst scheidet sich ein blauer, dann ein roter Farbstoff kristallisiert ab.

Der blaue Farbstoff erwies sich als Berliner Blau. Seine Bildung unterbleibt, wenn man die Oxydation unter Luftausschluß mit weniger als 3 Mol Ferricyankalium durchführt. Man erhält dann nach Zugabe von schwefliger Säure zu der Oxydationslösung

und Umkristallisieren des ausfallenden amorphen Produktes ausschließlich den roten Farbstoff in Form mikroskopisch kleiner Prismen, die bei 350° noch nicht schmelzen.

Dieses Oxydationsprodukt des 3-Oxykynurenins erwies sich als identisch mit dem natürlichen Hydro-xanthommatin. Beide Verbindungen zeigen dieselben Redox- und Löslichkeitseigenschaften, identische R_f-Werte im Papierchromatogramm und dieselbe Elementar-Zusammensetzung innerhalb der bei den Ommatinen beobachteten, infolge der schwierigen Verbrennbarkeit größeren Fehlergrenze. Eine ganz sichere Identifizierung des synthetischen Produktes mit dem Naturstoff liefert der Vergleich der IR-Spektren, die völlig übereinstimmen (Abb. 2). Auch die UV-Spektren in saurer und neutraler Lösung, sowie nach Zusatz von Zinn-II-chlorid, sind identisch.

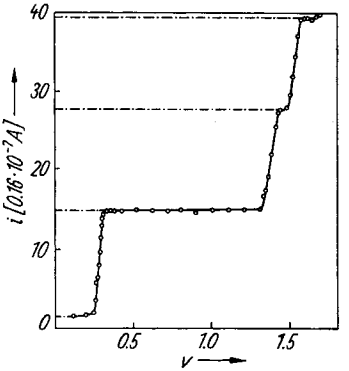


Fig. 1. Polarogramm des 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons. Gesättigte Lösung in Isopropanol,0,2m-Ammoniumacetat und 0,02 m-Ammoniak. T = 25,0°

Eine Untersuchung der Abhängigkeit der Xanthommatin-Bildung vom p_H und der Menge des verwendeten Oxydationsmittels zeigte, daß die Ausbeute an Xanthommatin im p_H-Bereich von 6,5—7,5 unabhängig vom p_H und bei Zugabe von 2 Mol Oxydationsmittel doppelt so groß ist wie bei Oxydation mit 1 Mol.

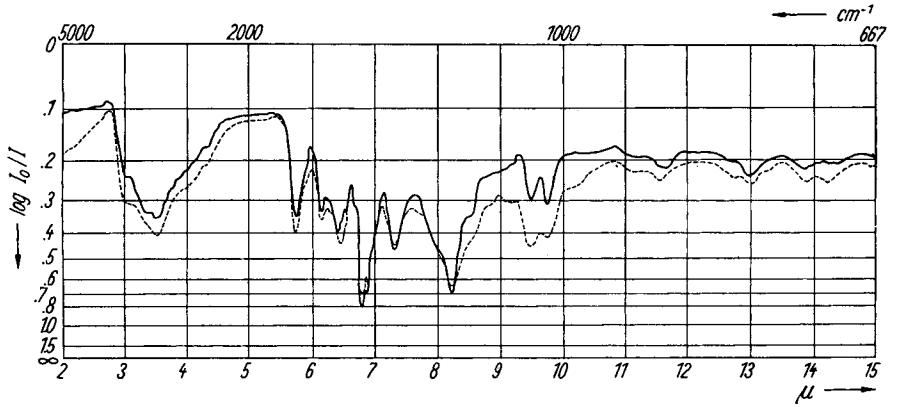


Fig. 2. IR-Spektren von natürlichem und synthetischem Hydro-xanthommatin

Aus den Elementaranalysen der aus Methanol-Salzsäure umkristallisierten Produkte lassen sich folgende Bruttoformeln errechnen:

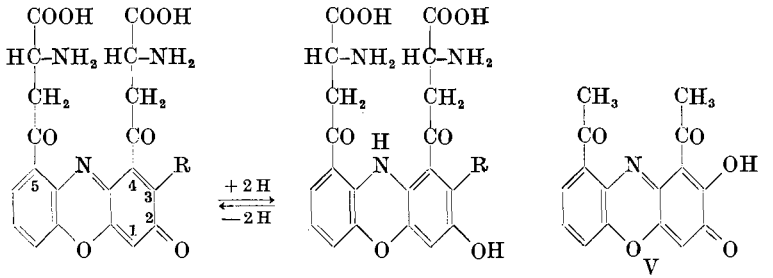
Für natürliches Hydro-xanthommatin[1]) $C_{20}H_{19,2}O_{9,4}N_{2,6}$

Für synthetisches Hydro-xanthommatin $C_{20}H_{16,1}O_{9,6}N_{2,7}$

(O als Differenz berechnet)

also angenähert $C_{20}H_{17-19}O_{9-10}N_3$

Nimmt man an, daß die Oxydation des 3-Oxykynurenins analog der des Amino-oxy- acetophenons verläuft, so sollte dem Xanthommatin die Struktur eines 3-Amino-4,5-di-(β-asparaginyl)-phenoxazons (IIIa) zukommen. Das rote Hydro-xanthommatin wäre analog als 2-Oxy-3-amino-4,5-di-(β-asparaginyl)-phenoxazin (IVa) anzusehen.



IIIa: R = $NH_2(C_{20}H_{18}O_8N_4)$ IVa: R = $NH_2(C_{20}H_{20}O_8N_4)$
IIIb: R = $OH(C_{20}H_{17}O_9N_3)$ IVb: R = $OH(C_{20}H_{19}O_9N_3)$

Mit der Struktur (IVa) für das Hydro-xanthommatin sind jedoch unsere oben angeführten Bruttoformeln nicht in Einklang zu bringen, da Hydro-xanthommatin nur 3 — und nicht 4 — Stickstoffatome enthält.

Nun ist aus der Literatur[6]) bekannt, daß 3-Amino-phenoxazone beim Kochen mit 50-proc. Essigsäure leicht in 3-Oxy-phenoxazone oder Gemische von 3-Oxy- und 3-Amino-phenoxazonen übergehen. Wir prüften, ob dies auch bei unserer Modellsubstanz, dem 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IIb) der Fall ist. Durch Kochen mit 50-proc. Essigsäure erhielten wir daraus kupferrote Prismen vom Zers. Pkt. 288°, die nach der Analyse ein Gemisch von 85,5% 3-Amino- und 14,5% 3-Oxy-4,5-diacetyl-phenoxazon darstellen; eine vollständige Hydrolyse ist durch Erwärmen des 3-Amino-phenoxazons (IIb) in salzsaurem Methanol zu erreichen. Dabei entsteht in fast quantitativer Ausbeute 3-Oxy-

4,5-diacetyl-phenoxazon (V) in Form kupferroter Kristalle, die unterhalb 350° nicht schmelzen und in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich sind.

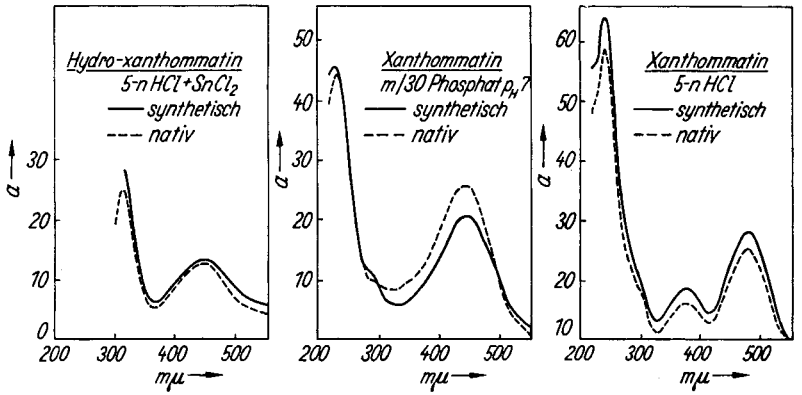


Fig. 3. UV-Spektren von natürl. und synth. Xanthommatin. Links: Lösung in 5n-HCl unter Zusatz von Zinn-II-chlorid; Mitte: Lösung in m/30-Phosphatpuffer, p_H 7; Rechts: Lösung in 5n-HCl

Da Xanthommatin zur Analyse aus salzsaurem Methanol umkristallisiert wurde, war danach anzunehmen, daß es als ein 3-Oxy-phenoxazon (IIIb) und Hydro-xanthommatin als ein 3-Oxy-phenoxazin (IVb) vorliegt. Die gefundenen Analysenwerte stehen mit diesen Formeln in befriedigender Übereinstimmung.

Um zu entscheiden, ob beim Umkristallisieren des Xanthommatins der Austausch einer Aminogruppe gegen Hydroxyl erfolgt, reinigten wir den bei der Oxydation entstandenen Farbstoff durch Fällen mit sehr verdünnter schwefliger Säure aus Pufferlösung bei 20°. Obwohl man sicher annehmen darf, daß unter diesen Bedingungen der Austausch unterbleibt, war die Analyse des so erhaltenen amorphen Hydro-xanthommatins überraschenderweise ebenfalls nur mit der 3-Oxy-phenoxazin-Struktur (IVb) zu vereinbaren.

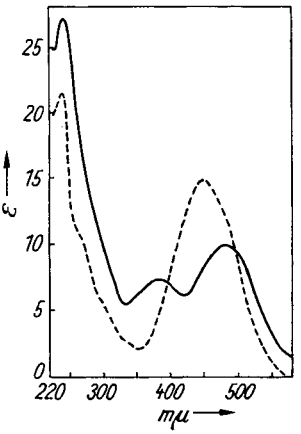


Fig. 4. UV-Spektren von Xanthommatin (———) und 3-Oxy-4,5-diacetyl-phenoxazon (— — —) in 5n-Salzsäure

Dieses Ergebnis macht es zweifelhaft, ob die für die Modellsubstanz IIb gesicherte

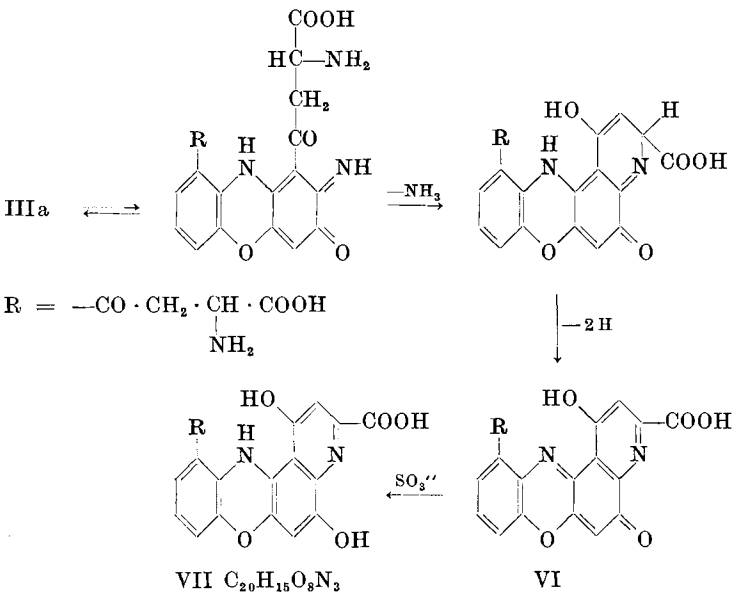
Struktur ohne Änderung auf das Xanthommatin übertragen werden kann, und läßt an Sekundärreaktionen mit der Aminosäure-Seitenkette denken. In gleiche Richtung deutet der Befund, daß die UV-Spektren des 3-Oxy-4,5-diacetylphenoxazons (V) und des Xanthommatins in salzsaurer Lösung verschieden sind (Fig. 4).

Dieser Unterschied im spektralen Verhalten kann nur dadurch erklärt werden, daß im Xanthommatin ein anderes chromophores System vorliegt als im 3-Oxy-4,5-diacetyl-phenoxazon. Wir ziehen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Das Xanthommatin hat in salzsaurer Lösung nicht denselben Oxydationszustand wie das Modellphenoxazon.

2. Das Xanthommatin hat eine sich von der Struktur IIIb unterscheidende Konstitution.

So ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß bei der Oxydation des Oxykynurenins zunächst gebildetes 3-Amino-phenoxazon (IIIa) über eine ortho-chinoide Struktur unter Ammoniak-Abspaltung in die „cyclische" Form VI und nach Reduktion in VII übergeht:



Unter Einrechnung eines Moleküls Kristallwasser hätte die reduzierte Form der „cyclischen Struktur" (VII) die Bruttoformel $C_{20}H_{17}O_9N_3$, was mit den Analysendaten zu vereinbaren wäre. Die

Annahme von Kristallwasser scheint uns zulässig, da ähnliche von uns dargestellte Verbindungen dieser Klasse sehr schwierig von Kristallwasser zu befreien sind.

Die beschriebene Synthese des Xanthommatins beweist, daß dieser Vertreter der Ommochrome durch oxydative Verknüpfung von 2 Molekülen Oxykynurenin entsteht. Die endgültige Formulierung der Struktur — etwa im Sinne der Formel IIIb oder VI — bedarf weiterer Untersuchungen.

Herrn Dipl.-Chem. J. Ugi, München, danken wir für die Durchführung der polarographischen Untersuchungen, den Herren Dozent Dr. H. Dannenberg und Dipl.-Chem. F. Wenzel für die Aufnahme und Diskussion der UV-Spektren. Herrn Dr. R. J. T. Cromartie sind wir für die Darstellung des 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazons zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

2-Amino-3-oxy-acetophenon-hydrochlorid

5 g 2-Nitro-3-oxy-acetophenon werden in 50 ccm Äthanol gelöst und über Raney-Nickel hydriert. Nach 2 Stunden wird frischer Katalysator zugesetzt, nach weiteren 2 Stunden ist die Hydrierung beendet. In die filtrierte, mit 50 ccm Äther verdünnte Lösung wird unter Eiskühlung trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das dabei ausfallende, fast farblose Hydrochlorid wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,8 g an Hydrochlorid (93% d. Th.).

Zur Analyse wurde nochmals in Äthanol gelöst, mit HCl gesättigt und mit Äther ausgefällt. Zersp. 215°.

$C_8H_{10}O_2NCl$ (187,6)	Ber.	C 51,21	H 5,37	N 7,47
	Gef.	» 51,20	» 5,66	» 7,19

3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IIb)

a) Präparative Darstellung

Zu der Lösung von 1,50 g (0,08 Mol) 2-Amino-3-oxy-acetophenon-hydrochlorid in 3 l m/10-Phosphatpuffer vom p_H 7,1 wird bei 40° unter Rühren die Lösung von 5,28 g (0,16 Mol) Kaliumferricyanid in 200 ccm Wasser zugetropft. Die ausgefallenen orangeroten Flocken werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 0,95 g von IIb vom Zersp. 251° (80% d. Th.).

Das Produkt ist unlöslich in Wasser, mäßig löslich in heißem Äthanol, Eisessig und Benzol.

Zur Analyse wurde 3-mal aus Essigester umkristallisiert und im HV bei 60° getrocknet. Orangerote Nadeln vom Zersp. 251°.

λ_{max} 237,5 mμ (ε = 34500), 430 mμ (ε = 25700) in Alkohol.

λ_{max} 240 mμ (ε = 34800), 470 mμ (ε = 26000), 500 mμ (ε = 23000) in Alkohol-10n-HCl (1:4).

$C_{16}H_{12}O_4N_2$ (296,3)	Ber.	C 64,86	H 4,09	N 9,46
	Gef.	» 65,22	» 4,08	» 9,48

b) p_H-Abhängigkeit der Oxydation

Etwa gleiche Mengen von 2-Amino-3-oxy-acetophenon-hydrochlorid wurden unter Erwärmen in 20 ccm m/5-Phosphatpuffer von verschiedenem p_H unter Zusatz von je 45 ccm Wasser gelöst. Zu den Lösungen wurden bei 20° entsprechende Mengen von 0,1 m-Kaliumferricyanid-Lösung in Wasser gegeben. Das ausgefallene Phenoxazon wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und ausgewogen. In der folgenden Tab. sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Amino-oxy-acetophenon-HCl (MM)	p_H	ccm 0,1 m-$K_3[Fe(CN)_6]$	Phenoxazon (IIb) (MM)	%Ausbeute
0,315	3,7	6,30	0	0
0,321	5,0	6,42	0,08	50
0,308	6,0	6,18	0,10	65
0,324	7,0	6,48	0,12	74

Hydrolyse von 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IIb)

a) Durch Kochen mit 50-proc. Essigsäure

176 mg Phenoxazon (IIb) werden unter Erwärmen in 120 ccm 50-proc. Essigsäure zur Lösung gebracht. Beim Kochen schlägt die Farbe der Lösung von orangerot nach purpurrot um. Nach 2-stündigem Kochen scheiden sich kupferrote Nadeln ab. Nach 15 Stunden läßt man erkalten, isoliert die Kristalle, wäscht sie mit Äther und trocknet. Man erhält 164 mg vom Zersp. 287°.

Zur Analyse wurde 2-mal aus viel Eisessig umkristallisiert: Kupferrote Prismen vom Zersp. 288°.

$C_{16}H_{11}O_5N$ (297,2)	(V)	Ber.	C 64,65	H 3,73	N 4,71
$C_{16}H_{12}O_4N_2$ (296,3)	(IIb)	»	» 64,86	» 4,09	» 9,46
		Gef.	» 65,06	» 3,67	» 8,08

Aus den N-Werten berechneter Gehalt an IIb: 85,5%.

b) Durch Kochen mit Methanol-Salzsäure

Jeweils 35 mg 3-Amino-phenoxazon (IIb) wurden mit 25 ccm Methanol-10n-Salzsäure mit wechselnder Salzsäure-Konzentration unter Rückfluß gekocht. Dabei ging das Phenoxazon in Lösung. Aus der tiefroten Lösung fielen kupferrote Kristalle aus, die abgesaugt, mit Äther gewaschen, getrocknet und gewogen wurden. 3-Oxy-4,5-diacetyl-phenoxazon (V) schmilzt bei 350° nicht und ist in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. In der folgenden Tab. sind die Ergebnisse der Versuche zusammengestellt.

Ansatz Nr.	ccm 10n-HCl in 25 ccm Mischung	Reaktionszeit (Min.)	3-Oxy-phen-oxazon (mg)	Gef. %N
1	2,5	13	33	4,97
2	5	12	34	4,98
3	7,5	50	23,3	4,84
4	10	30	9	4,83

Produkt aus Ansatz 3 wurde zur Analyse bei 80° im HV getrocknet.

$C_{16}H_{11}O_5N$ (297,2)	Ber.	C 64,65	H 3,73	N 4,71
	Gef.	» 64,64	» 3,86	» 4,84

λ_{max} 237,5 mμ (ε = 25600), 450 mμ (ε = 14800) in Alkohol-10n-HCl (1:1).

Hydrierung von 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon (IIb)

54,8 mg Phenoxazon IIb wurden in 15 ccm Äthanol suspendiert und in einer Mikrohydrierapparatur bei 20° über Palladium-Mohr hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 4,87 ccm (red.), ber. für 2 H 4,14 ccm.

Nach der Hydrierung waren die alkoholische Lösung und die darin suspendierten Kristalle tief rot gefärbt. Beim Stehen an der Luft kristallisierten aus der Lösung orangerote Nadeln aus, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet wurden. Man erhielt 39 mg 3-Amino-4,5-diacetyl-phenoxazon vom Zersp. 248°.

Versuche zur Acetylierung des 3-Amino-phenoxazons (IIb)

a) 100 mg Phenoxazon (IIb) wurden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden auf dem Wasserbad und 45 Min. im Ölbad auf 140° erwärmt. Aus der braun-orange farbigen Lösung kristallisierten beim Abkühlen goldgelbe Nadeln aus, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet wurden. Man erhielt 90 mg unverändertes 3-Amino-phenoxazon zurück (Mischschmp.).

b) In eine Suspension von 100 mg Phenoxazon (IIb) in 50 ccm Wasser wurde etwa 5 Stunden lang ein starker Strom von Keten eingeleitet. Dabei ging ein Teil des Phenoxazons in Lösung. Die Aufarbeitung ergab quantitativ Ausgangsmaterial zurück.

Synthese von Hydro-xanthommatin

a) Oxydation von 3-Oxykynurenin mit Ferricyankalium unter Luftzutritt

Zu der Lösung von 80 mg (0,36 mMol) d,l-3-Oxykynurenin in 16 ccm 0,1 m-Phosphatpuffer, p_H 7,4, wurden 7,1 ccm einer 0,1 m-Lösung von Ferricyankalium in Wasser gegeben. Nach 5 Min. Stehen bei 20° wurde in die intensiv braune Lösung Schwefeldioxyd eingeleitet. Die dabei ausfallenden roten Flocken wurden abzentrifugiert, mehrfach mit verd. schwefliger Säure gewaschen und bei 20°/1 über P_2O_5 mit KOH getrocknet. Man erhielt 35 mg dunkelrotes Pulver. Beim Umkristallisieren dieses Produkts aus Methanol-10n-Salzsäure (47:3) schied sich — nach Einleiten von Schwefeldioxyd — aus der klaren Lösung zuerst Berliner Blau und dann Hydroxanthommatin, vermischt mit Berliner Blau, aus.

b) Oxydation von 3-Oxykynurenin mit Ferricyankalium unter Luftausschluß

379 mg (1,74 mMol) d,l-3-Oxykynurenin werden in einem Schenkel eines Doppel-Schlenk-Rohrs in 40 ccm 0,2 m-Phosphatpuffer vom p_H 7,1 zur Lösung gebracht, im anderen Schenkel 1,145 g Ferricyankalium in 20 ccm desselben Puffers. Das Schlenk-Rohr wird mehrfach abwechslungsweise evakuiert und mit Stickstoff gefüllt, schließlich auf 1 Torr evakuiert und abgeschmolzen. Durch Kippen vereinigt man die Lösungen. Das Gemisch nimmt sofort braune Färbung an, die sich beim Stehen bei 20° weiter vertieft. Nach $1^1/_2$ Stunden läßt man schweflige Säure in das Rohr einsaugen, zentrifugiert den dabei ausgefallenen

roten, amorphen Niederschlag ab, wäscht ihn 4-mal mit verd. schwefliger Säure und trocknet ihn bei 20°/1 über P_2O_5 und KOH. Man erhält 215 mg rohes, amorphes Hydro-xanthommatin.

100 mg des Rohproduktes wurden in 10 ccm m/5-Phosphatpuffer vom p_H 7,0 gelöst. In die auf 100 ccm verd. Lösung wurde SO_2 eingeleitet. Nach Zentrifugieren wurde nochmals umgefällt, das amorphe Hydro-xanthommatin abgesaugt, mit viel verd. schwefliger Säure, Methanol und Äther gewaschen und getrocknet.

Zur Analyse wurde bei 60° im HV getrocknet.

$C_{20}H_{19}O_9N_3$ (445,4)	(IVb)	Ber.	C 53,93	H 4,30	N 9,43
$C_{20}H_{15}O_8N_3 \cdot H_2O$ (443,3)	(VII)	»	» 54,18	» 3,86	» 9,48
		Gef.	» 54,17	» 3,77	» 9,31

105 mg des rohen Hydro-xanthommatins werden in der Hitze in einem Gemisch von Methanol und 10n-Salzsäure (47:3) gelöst, die heiße, filtrierte Lösung auf dem Wasserbad mit heißem Wasser versetzt, bis sie eben noch klar bleibt. Man leitet in die heiße Lösung Schwefeldioxyd ein und läßt sie im verschlossenen Gefäß erkalten. Der dabei ausfallende rote Niederschlag wird unter Schwefeldioxyd abgesaugt und mit SO_2-gesättigtem Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen bei 20°/1 über P_2O_5 und KOH erhält man 50 mg Hydro-xanthommatin in Form mikroskopisch kleiner roter Kristalle, die unterhalb 350° nicht schmelzen. IR- und UV-Spektren vgl. Fig. 2 und 3. Im Papierchromatogramm (System Collidin-m/2-KH_2PO_4, 2:3) zeigt das Produkt R_f 0,38.

Zur Analyse wurde bei 80° im HV getrocknet.

$C_{20}H_{19}O_9N_3$ (445,4)	(IVb)	Ber.	C 53,93	H 4,30	N 9,43
$C_{20}H_{15}O_8N_3 \cdot H_2O$ (443,3)	(VII)	»	» 54,18	» 3,86	» 9,48
		Gef.	» 53,56	» 3,61	» 8,44

c) Abhängigkeit der Xanthommatin-Bildung vom p_H und von der Menge des Oxydationsmittels

Lösungen von d,l-3-Oxykynurenin in 0,2m-Phosphatpuffer von verschiedenem p_H wurden in kleinen Reagenzgläsern in Thunberg-Röhrchen gebracht, in denen sich die wäßrige Lösung verschiedener Mengen von Ferricyankalium befand. Die Röhrchen wurden mehrfach abwechslungsweise evakuiert und mit Stickstoff gefüllt. Durch Schütteln der evakuierten Röhrchen wurden die Lösungen vermischt. Nach 1-stündigem Stehen bei 20° ließ man schweflige Säure einsaugen. Nach Abzentrifugieren, Waschen und Trocknen wurde die Menge des entstandenen Hydro-xanthommatins bestimmt. Die Ergebnisse der Versuche sind in der folgenden Tab. zusammengestellt.

p_H	3-Oxykynurenin (10^{-5} MM)	$K_3[Fe(CN)_6]$ (10^{-5} MM)	Xanthommatin (mg)	Xanthommatin %Ausbeute
6,5	2,27	2,27	2,25	44
6,5	2,27	4,54	3,93	79
7,0	2,33	2,33	2,02	43
7,0	2,18	4,36	3,93	83
7,5	2,18	2,18	1,97	37
7,5	2,24	4,48	3,85	80

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXX[1])

Totalsynthese des d,l-α-Carotins

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ulrich Schwieter* und *Gerhard Raspé*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 3. Mai 1954)

(Mit 2 Figuren im Text)

Die Synthese unsymmetrischer C_{40}-Carotinoide nach den von uns zum Aufbau des β-Carotins verwendeten Prinzipien

1. $C_{19} + C_2 + C_{19}$[2])
2. $C_{18} + C_4 + C_{18}$[3])
3. $C_{16} + C_8 + C_{16}$[4])

sollte grundsätzlich möglich sein. Bei der Kondensation von zwei verschiedenen C_{19}-, C_{18}- oder C_{16}-Bausteinen mit dem C_2-, C_4- oder C_8-Mittelstück in einer Reaktion muß jedoch damit gerechnet werden, daß von den drei möglichen Reaktionswegen diejenigen in den Vordergrund treten, die zu den unerwünschten symmetrischen Produkten führen.

Aus dieser Erwägung heraus haben wir das bewährte Prinzip 1 in eine Zweistufenreaktion abgewandelt:

a) C_{19}-Aldehyd + Acetylen ⟶ C_{21}-Oxyäthinyl-Verbindung
b) C_{21}-Oxyäthinyl-Verbindung + C_{19}-Aldehyd ⟶ C_{40}-Diol

die es gestattet, unsymmetrische C_{40}-Carotinoide unter Verwendung der entsprechenden C_{19}-Aldehyde in einfacher und eindeutiger Weise herzustellen. Im folgenden wird der nach diesem Verfahren durchgeführte Aufbau des d,l-α-Carotins beschrieben.

Zur Darstellung des benötigten α-C_{19}-Aldehyds (VIII) haben wir α-Jonon (I) und Chloressigsäureester nach dem Verfahren von Heilbron[5]) mit Natriumäthylat zu dem Glycidester II kondensiert.

---

[1]) XXIX. Mitteilung. Liebigs Ann. Chem. **585**, 132 (1954).

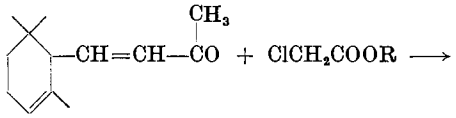
[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram u. H. Pommer, Chemiker-Ztg. **74**, 285 (1950) und Abhandlg. d. Braunschweig. Wiss. Ges. 2. Bd., S. 75 (1950); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert u. H. Pommer, Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950).

[3]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, H. J. Aldag, S. Bork u. G. Leibner, Liebigs Ann. Chem. **569**, 237 (1950).

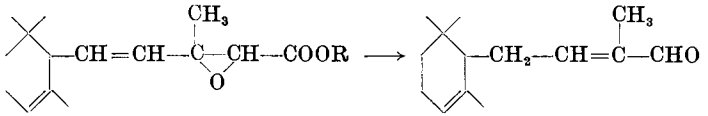
[4]) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, Chemiker-Ztg. **74**, 309 (1950) und Liebigs Ann. Chem. **569**, 237 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Westphal, Liebigs Ann. Chem. **570**, 69 (1950).

[5]) J. M. Heilbron, A. W. Johnson, E. R. H. Jones u. A. Spinks, J. Chem. Soc. [London] **1942**, 727.

Durch Stehen in methanolischer Kalilauge wurde der Glycidester II zur Säure III*) verseift, die nach Decarboxylierung den α-C_{14}-Aldehyd (IV)[5]) in 15,5-proc. Ausbeute lieferte.

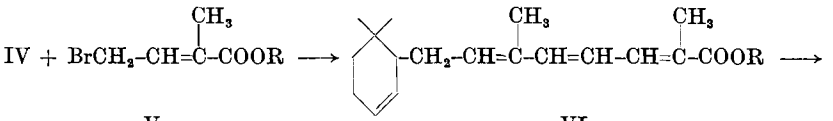


I

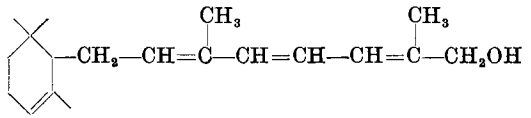


II R = CH_3; III R = H IV

Den so gewonnenen α-C_{14}-Aldehyd (IV) haben wir mit γ-Bromtiglinsäuremethylester (V)[6]) nach Reformatzky umgesetzt und das Reaktionsprodukt zur Wasserabspaltung in benzolischer Lösung mit p-Toluolsulfosäure behandelt. Der rohe α-C_{19}-Säureester (VI) konnte chromatographisch gereinigt und sogleich mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther bei −50° zum α-C_{19}-Alkohol (VII) reduziert werden. Die Behandlung des Alkohols VII mit Mangandioxyd nach Attenburrow[7]) lieferte schließlich den α-C_{19}-Aldehyd (VIII), den wir bisher noch nicht kristallin erhalten haben.



V VI



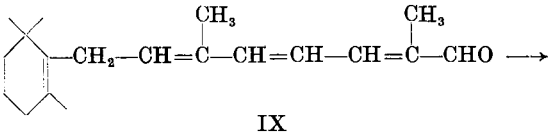
VII VIII: CHO

*) In Ergänzung von Heilbron und Mitarb. konnten wir die Säure auch kristallin erhalten (Schmp. 141—143°).

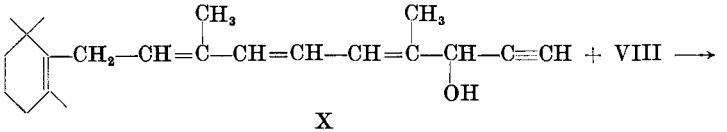
[6]) H. H. Inhoffen, O. Isler, G. v. d. Bey, G. Raspé, P. Zeller u. R. Ahrens, Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 (1953).

[7]) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen u. T. Walker, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 1094.

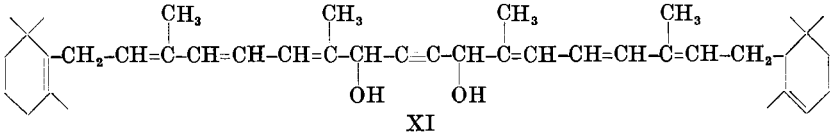
Auf der anderen Seite wurden β-C_{19}-Aldehyd (IX)[8])und Acetylen mittels Lithium in flüssigem Ammoniak kondensiert, wobei sich die bisher noch nicht beschriebene β-C_{21}-Oxyäthinyl-Verbindung (X) gewinnen ließ. In der letzten Aufbauphase konnte nun der chromatographisch gereinigte α-C_{19}-Aldehyd (VIII) mit der β-C_{21}-Oxyäthinyl-Verbindung (X) zum C_{40}-Diol (XI) umgesetzt werden.



IX

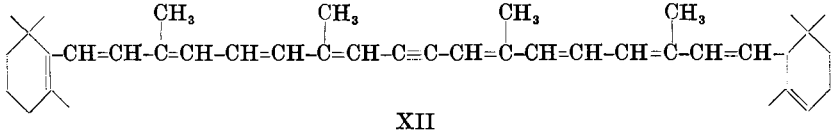


X



XI

Die Wasserabspaltung aus dem C_{40}-Diol (XI) in siedendem Benzol mit p-Toluolsulfosäure lieferte das 15,15′-Dehydro-d,l-α-Carotin (XII); das Spektrum von XII ist in Fig. 1 wiedergegeben.



XII

Das Hauptmaximum des UV-Absorptionsspektrums von XII (in Petroläther) zeigt gegenüber dem des 15,15′-Dehydro-β-carotins[2]) die erwartete Blauverschiebung um 5 mμ. Der Schmp. des d,l-α-Carotinins (XII) liegt bei 118,5—123,5° und damit um etwa 33° tiefer als derjenige der isomeren Verbindung aus der β-Reihe.

Die Hydrierung von XII unter den üblichen Vorsichtsmaßregeln[2, 4, 6]) führte zum nicht kristallinen 15,15′-mono-*cis*-d,l-α-Carotin. Das Verhältnis der Intensitäten der Absorption beim

[8]) H. H. Inhoffen u. G. Leibner, Liebigs Ann. Chem. **575**, 105 (1951); H. H. Inhoffen, S. Bork u. U. Schwieter, Liebigs Ann. Chem. **580**, 1 (1953).

Hauptmaximum und beim *cis*-"peak" sowie die Abstände des *cis*-"peak" vom langwelligsten Maximum der "all"-*trans*-Verbindung sind denen des 15,15'-*cis*-β-Carotins zum Vergleich gegenübergestellt (s. auch Fig. 2).

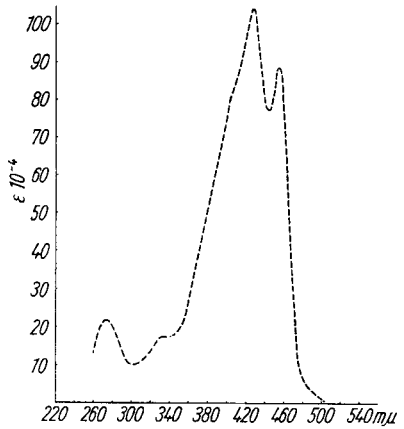


Fig. 1. 15,15'-Dehydro-d,l-α-carotin (in Petroläther 40—60°), XII

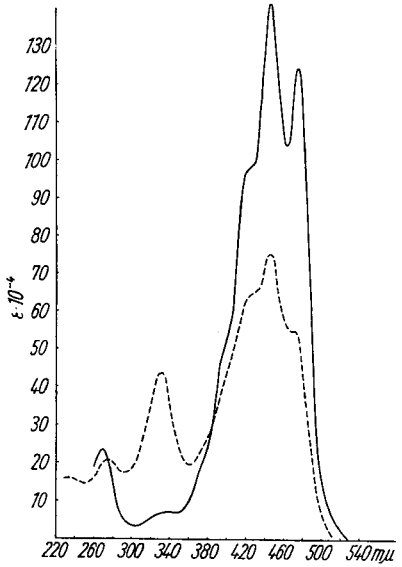


Fig. 2. — — — 15,15'-*cis*-d,l-α-Carotin (in Petroläther 40—60°), XIII. ——— "all"-*trans*-d,l-α-Carotin (in Petroläther 40—60°), XIV

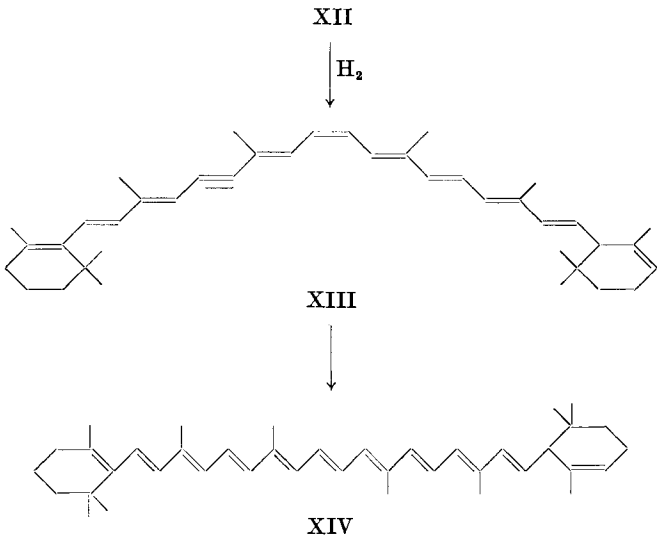
Extinktionen $\varepsilon \cdot 10^{-4}$ Lösungsmittel Hexan bzw. Petroläther 40—60°

cis-peak	Hauptmax.	Q-Hauptmax./*cis*-peak		λ_1	λ_2	$\lambda_1-\lambda_2$
$\varepsilon_{338} = 5{,}2$	$\varepsilon_{449} = 9{,}25$	1,77	15,15'-*cis*-β-Carotin[1,9])	480	338	142
$\varepsilon_{331} = 4{,}4$	$\varepsilon_{444} = 7{,}56$	1,72	15,15'-*cis*-d,l-α-Carotin	475	331	144

Die Isomerisierung der *cis*-Verbindung XIII zum "all"-*trans*-d,l-α-Carotin wurde sowohl mit Jod als auch durch Schmelzen sowie drittens durch Kochen der Lösung durchgeführt.

[9]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. G. Rummert, Liebigs Ann. Chem. **571**, 75 (1950).

Das synthetische "all"-*trans*-d,l-α-Carotin (XIV) schmilzt bei 160,8—162,8° (korr.), während natürliches, optisch aktives α-Carotin einen Schmelzpunkt von 187—188° aufweist. Im UV-Spektrum



zeigten sich keinerlei Unterschiede zu dem des natürlichen Pigments (Fig. 2). Das synthetische Präparat war erwartungsgemäß optisch inaktiv[10]).

Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt. Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer, Mod. DU, wenn nicht anders angegeben, in Methanol gemessen. Die Analysen führte Herr Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, aus. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

α-C_{14}-*Aldehyd* (IV)

Zu der auf —30° gekühlten Lösung von 200 g α-Jonon (I) und 160 g Chloressigester wurden langsam innerhalb von 2 Stunden unter Luft und Feuchtigkeitsausschluß 80 g trockenes Natriumäthylat unter Rühren gegeben.

[10]) Der Vergleich unseres d,l-α-Carotins mit dem von P. Karrer und C. H. Eugster (Helv. chim. Acta **33**, 1952 (1950)) beschriebenen Produkt ist leider nicht möglich, da das letztere sich nicht hat isolieren lassen. Das Karrersche Produkt fiel anscheinend hauptsächlich als unreines β-Carotin an, wie der Schmp. von 171° zeigt, der sich weder unserem d,l-α-Carotin noch dem β-Carotin zuordnen läßt. Beim Versuch einer letzten chromatographischen Auftrennung wurde die Substanzmenge so gering, daß sie keine Isolierung mehr gestattete.

Anschließend wurde 3 Stunden bei —10° und 3 Stunden bei Zimmertemp. weitergerührt. Es wurde mit 1 l Wasser verdünnt, mit 180 ccm 50-proc. Essigsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Neutralwaschen des Äthers mit Bicarbonat und Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Bei anschließender Destillation wurde nach Abziehen eines Vorlaufs von 115—150°/0,06 aufgefangen. Ausbeute 175 g.

Das destillierte Produkt wurde in wenig Methanol gelöst und mit 750 ccm 10-proc. methanolischer KOH versetzt. Nach 24-stünd. Stehen bei Raumtemp. wurde in 1,8 l Wasser gegossen und gründlich mit Äther extrahiert. Nach Neutralwaschen und Trocknen dieses Ätheranteils hinterblieben 47,5 g Rückstand mit dem Spektrum des α-Jonons.

Die alkalisch-wäßrige Lösung wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Der Äther wurde mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft; Ausbeute 116 g. Das so erhaltene Produkt wurde nach Zugabe von 3 g Kupfer-Pulver 3 Stunden auf 140° bei 15 Torr erhitzt. Es wurde mit Äther aufgenommen, der Äther getrocknet und verdampft. Bei anschließender Vakuumdestillation wurde von 80—150°/0,02 aufgefangen. Nach Redestillation dieses Produktes über eine kleine Vigreux-Kolonne destillierte der α-C_{14}-Aldehyd bei 75—82°/0,01. Ausbeute 33,2 g = 15,5% (bezogen auf α-Jonon). $\varepsilon_{232} = 14400$.

Semicarbazon. Aus Methanol/Wasser weiße Kristalle vom Schmp. 160 bis 162°. $\varepsilon_{266} = 30000$.

$C_{15}H_{25}ON_3$ (263,4)	Ber.	C 68,40	H 9,57	N 15,96
	Gef.	» 68,59	» 9,49	» 15,51

Der Nachlauf der Vakuumdestillation (23 g, Sdp. 120—150°/0,04) kristallisierte nach 2-tägigem Stehen. Durch Umkristallisieren aus Petroläther/Chloroform konnten weiße Blättchen der Glycidsäure des α-Jonons vom Schmp. 141 bis 143° erhalten werden. $\varepsilon_{234,5} = 10000$.

$C_{15}H_{22}O_3$ (250,3)	Ber.	C 71,97	H 8,86
	Gef.	» 71,94	» 8,81

α-C_{19}-*Säureester* (VI)

Zu 15 g α-C_{14}-Aldehyd (IV) (1 Mol) in 20 ccm Tetrahydrofuran wurden 9,5 g (2 Mol) aktiviertes Zink gegeben, die Lösung zum Sieden erhitzt und unter Rühren 25 g γ-Bromtiglinester (V) (1,84 Mol) in 50 ccm Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Lösung nach Entfernen der Flamme am Sieden blieb. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 1 Stunde in der Siedehitze weitergerührt.

Es wurde mit 250 ccm 10-proc. Essigsäure zersetzt, mit Äther extrahiert, der Äther mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ccm abs. Toluol gelöst und in der Siedehitze mit 300 mg p-Toluolsulfosäure versetzt. Es wurde 15 Min. am Sieden gehalten, mit Äther aufgenommen und mit Bicarbonatlösung mehrmals gründlich geschüttelt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterblieben 24,9 g rotbraunes Öl; $\varepsilon_{310} = 6000$.

Der rohe α-C_{19}-Säureester wurde in wenig Petroläther aufgenommen und an einer Aluminiumoxyd-Säule (470 × 40, Akt. I n. Brockmann) chromatographiert. Nachdem mit Petroläther (50—60°) aufgezogen worden war, konnte der Ester

nach Abziehen des petrolätherischen Vorlaufs mit 15% Benzolzusatz eluiert werden. Nach Verdampfen der Lösungsmittel hinterblieben 4,43 g α-C_{19}-Säureester; $\varepsilon_{310} = 25000$.

α-C_{19}-*Alkohol* (VII)

Der aus der Chromatographie gewonnene rohe Ester (VI), 4,43 g, wurde in 150 ccm abs. Äther gelöst, die Lösung auf —50° gekühlt und hierzu eine Lösung von 430 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm Äther gegeben. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 1½ Stunden bei dieser Temp. gehalten, mit Methanol der $LiAlH_4$-Überschuß zerstört, mit Ammonchloridlösung zersetzt und mit Äther extrahiert. Nach Waschen des Äthers mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren wurden 4,0 g Öl erhalten; $\varepsilon_{278} = 24000$.

α-C_{19}-*Aldehyd (VIII)*

4,0 g α-C_{19}-Alkohol (VII) wurden in 400 ccm Aceton gelöst und nach Zusatz von 40 g Mangandioxyd[7]) 2 Stunden bei Raumtemp. geschüttelt. Es wurde abfiltriert und das Mangandioxyd 4-mal mit siedendem Äther ausgezogen. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurden 3,8 g hellgelbes Öl erhalten; $\varepsilon_{328} = 21500$.

Der erhaltene Aldehyd wurde mit Petroläther aufgenommen und auf eine Aluminiumoxyd-Säule (500 × 40) aufgezogen. Es wurde mit steigendem Benzolzusatz chromatographiert, wobei der Aldehyd mit einem Gemisch Petroläther/Benzol 70:30 unter Zusatz von 2% Aceton eluiert werden konnte.

Bei Verwendung der reinsten Fraktionen wurden nach Abdestillieren der Lösungsmittel 1,5 g Öl erhalten; $\varepsilon_{328} = 33000$.

β-C_{21}-*Oxyäthinyl-Verbindung* (X)

In 400 ccm flüssiges Ammoniak wurden 700 mg Lithium eingetragen. Nach 15 Min. wurde Acetylen bis zur Entfärbung eingeleitet und nach weiteren 10 Min. unter Rühren langsam 4 g kristalliner β-C_{19}-Aldehyd ($\varepsilon_{328} = 46000$) in 50 ccm abs. Äther zugetropft. Nach 3-stünd. Rühren wurde mit 10 g Ammonchlorid zersetzt und nach Entfernen des Ammoniaks in Äther aufgenommen. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Rückstand 4,46 g β-C_{21}-Oxyäthinyl-Verbindung; $\varepsilon_{280} = 53000$.

C_{40}-*In-diol* (XI)

1,913 g der β-C_{21}-Oxyäthinyl-Verbindung wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und dazu unter Eiskühlung, Rühren und bei Einleiten von trocknem Stickstoff 48 ccm einer ätherischen Lösung von Lithiummethyl (88 mg Li enthaltend) langsam eingetropft; dann wurde ½ Stunde zum Sieden erhitzt. Darauf wurden 1,48 g α-C_{19}-Aldehyd ($\varepsilon_{328} = 33000$) in 50 ccm abs. Äther bei Raumtemp. zugegeben und 1½ Stunde im Sieden weitergerührt. Nach Eingießen in Eiswasser wurde mit verd. Schwefelsäure schwach angesäuert, mit Äther aufgenommen, der Äther mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft; Ausbeute 3,57 g; $\varepsilon_{280} = 31000$.

d,l-α-*Carotinin* (XII)

Die vorstehend erhaltenen 3,57 g XI wurden in 300 ccm abs. Benzol aufgenommen und die Mischung nach Zugabe von 250 mg p-Toluolsulfosäure 3 Min. destilliert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 3,42 g Öl erhalten,

ε_{425} = 43500. Die Lösungsmittel wurden bei maximal 50° Badtemp. abdestilliert. Das erhaltene Öl wurde nach Aufnehmen mit Petroläther (50—60°) auf eine Aluminiumoxyd-Säule (490 × 40) aufgezogen und mit einem Gemisch Petroläther/Benzol 90:10 das Chromatogramm entwickelt.

Nach Abziehen eines gelben Vorlaufs wurde die orangefarbene Hauptzone der Säule herausgeschnitten, mit Methanol/Petroläther/Aceton-Gemisch extrahiert und die Lösungsmittel abdestilliert. Darauf wurde erneut mit Petroläther aufgenommen und wiederum chromatographiert (Säule 480 × 40). Nach Entfernung des Vorlaufs konnte die orangefarbene Zone gut von der oberen Harzzone getrennt werden. Nach Auseinanderschneiden der Säule wurde die orangefarbene Zone mit Petroläther/Methanol/Aceton-Gemisch eluiert, und die Lösungsmittel bei maximal 50° abdestilliert. Dabei schieden sich gegen Ende der Destillation Kristalle ab. Die Kristallisation wurde durch Stehen bei —18° vervollständigt. Nach Absaugen der Kristalle wurde mit Petroläther aufgenommen und nach Zusatz von Methanol und Aceton i. V. das Lösungsmittel bis zur Trübung abgedampft. Das abfiltrierte mikrokristalline Pulver, 420 mg, wurde in 5 ccm Aceton/Petroläther in der Hitze gelöst und mit 5 ccm Methanol versetzt. Nach 5-stünd. Stehen bei —20° hatten sich 320 mg Kristallbüschel abgeschieden. Schmp. 118,5—123,5°; ε_{428} = 103300, ε_{453} = 88800 (in Petroläther 40—60°).

$C_{40}H_{54}$ (534,8)	Ber.	C 89,82	H 10,18
	Gef.	» 89,49	» 10,10

15,15'-mono-cis-d,l-α-Carotin (XIII)

209 mg d,l-α-Carotinin (XII) wurden in 20 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst, 100 mg Lindlar-Katalysator zugegeben und bis zur Aufnahme von 9,7 ccm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels blieb die *cis*-Verbindung (XIII) als rotes Öl zurück.

ε_{331} = 44000, ε_{444} = 75600, ε_{469} = 55500 (Petroläther 40—60°).

d,l-α-Carotin (XIV)

1. Isomerisierung mit Jod. 97 mg *cis*-Verbindung XIII wurden in 30 ccm Petroläther 40—60° gelöst, 1 mg Jod zugegeben und 20 Min. mit einer Philips-Lampe (500 Watt, 20 cm Entfernung) belichtet. Nach Waschen mit Thiosulfatlösung und Trocknen wurde auf eine Al_2O_3-Säule (Akt. I, 4 × 12) aufgezogen und mit Petroläther/Benzol 4:2 entwickelt. Es erfolgte Auftrennung in drei Hauptzonen. Der Rückstand des Eluats der mittleren Zone wurde in 1 ccm Benzol gelöst und mit 2 ccm Methanol versetzt. Nach 12-stünd. Stehen bei —20° hatten sich 9,2 mg Kristalle abgeschieden. Sie wurden 4-mal aus Benzol/Methanol umkristallisiert; 6,5 mg "all"-*trans*-d,l-α-Carotin. Schmp. 160,8—162,8° (korrr.).

ε_{270} = 23800, ε_{447} = 141600, ε_{475} = 125500 (Petroläther 40—60°).

2. Schmelz-Isomerisierung. 220 mg *cis*-Verbindung XIII wurden i. V. unter Stickstoff in eine kleine Glaskugel eingeschmolzen. Diese wurde im Ölbad 5 Min. auf 150° erhitzt. Die die *trans*-Verbindung enthaltende Hauptzone der wie unter 1. ausgeführten Chromatographie wurde ausgeschnitten und der Rückstand des Eluats nochmals in gleicher Weise chromatographiert. Da keine ausreichende Auftrennung erfolgte, wurde nunmehr nochmals an Calciumhydroxyd (Merck, f. Untersuchungszwecke) (Säule 80 × 300) aufgetrennt. Zum Aufziehen wurden 600 ccm Petroläther (40—60°) verwendet, zum Entwickeln dienten 900 ccm Petroläther mit 0,5% Aceton. Das Eluat der orangefarbenen Hauptzone wurde

eingedampft und der Rückstand, 46 mg, 6-mal aus Benzol/Methanol umkristallisiert; 18,7 mg "all"-*trans*-d,l-α-Carotin. Schmp. 160,8—162,8° (korr.).

ε_{270}= 24000, ε_{447}= 136500, ε_{475}= 119500 (Petroläther 40—60°).

3. Thermo-Isomerisierung bei 70—80°. 200 mg *cis*-Verbindung XIII wurden in 80 ccm Petroläther (70—80°) gelöst; die Lösung wurde unter Überleiten von Stickstoff 7 Stunden im Lichtbad (500 Watt Philips-Lampe) am Sieden gehalten. Nach dieser Zeit wurde eingedampft und in 10 ccm Petroläther (40—60°) aufgenommen. Nach 12-stünd. Stehen bei —20° hatten sich 68,3 mg Kristalle abgeschieden.

Die Mutterlauge wurde an einer Calciumhydroxyd-Säule (80 × 400) wie unter 2. beschrieben, chromatographiert. Aus dem Eluat der orangefarbenen Zone konnten 14,1 mg Kristalle gewonnen werden. Die Kristallisate wurden vereinigt und an einer Al_2O_3-Säule nochmals chromatographiert. Neben der völlig homogenen Hauptzone konnten nur noch zwei sehr schwache Zonen oberhalb beobachtet werden. Aus der Hauptzone wurden durch 4-maliges Umkristallisieren aus Benzol/Methanol 54 mg "all"-*trans*-d,l-α-Carotin gewonnen. Schmp. 160,8 bis 162,8° (korr.).

ε_{270}= 24000, ε_{447}= 139000, ε_{475}= 124200 (Petroläther 40—60°).

$C_{40}H_{56}$ (536,9) Ber. C 89,49 H 10,52
Gef. » 89,42 » 10,39

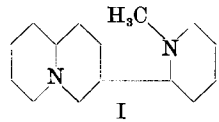
Die Synthese des 3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)chinolizidin

Von *Karl Winterfeld, Günther Wald* und *Melanie Rink*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn)

(Eingelaufen am 3. Juni 1954)

L. Marion[1]) fand in Lupinus pusillus Pursh. ein Alkaloid Pusillin, $C_{15}H_{28}N_2$, das im Gegensatz zu Spartein (II), $C_{15}H_{26}N_2$, eine positive N-CH_3-Reaktion gab. Eines der beiden Stickstoffatome von II mußte daher unter Ringöffnung sekundär geworden sein. Die Formulierung I wurde daher für Pusillin in Betracht gezogen.



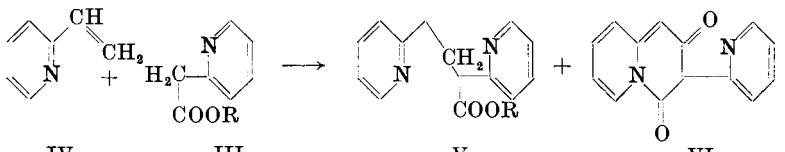
I

[1]) L. Marion u. S. W. Fenton, J. org. Chemistry **13**, 780 (1948).

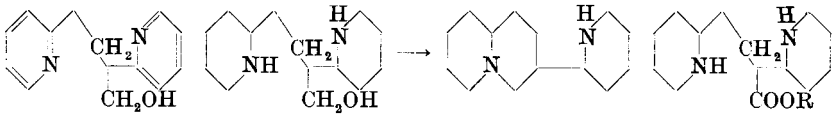
Da die Struktur von (I) nicht gesichert ist — es hätte auch an N_1-Ringöffnung eingetreten sein können — sollte die Synthese des 3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidins (I) versucht werden. Sie gelang auf folgendem Wege.

Durch Michael-Addition von 2-Pyridylessigsäureäthylester (III) an Vinylpyridin (IV) wurde 2,4-Dipyridylbuttersäureäthylester (V) erhalten.

Als Nebenprodukt konnte eine geringe Menge langer zitronengelber Nadeln, $C_{14}H_{10}N_2O_2$, isoliert werden, die ein 3-(2'-Pyridyl)-2,4-dioxo-chinolizin (VI) darstellten und durch intermolekulare Alkoholabspaltung aus 2 Mol III entstanden waren. V wurde mit



IV III V VI



VII VIII [IX: CH_2Br] X XI

$LiAlH_4$ zum 2,4-(2'-Dipyridyl)-butanol-1 (VII) reduziert, einem gelben dickflüssigen Öl, das mit PtO_2 und Wasserstoff in den entsprechenden Dipiperidylalkohol (VIII) übergeführt werden konnte. Die Bromierung von VIII mit PBr_3 führte zum Bromderivat IX, das bei der Destillation ein farbloses, leicht bewegliches Öl lieferte, dessen Analysenergebnisse dem 3-(2'-Piperidyl)-chinolizidin (X) entsprachen. Um die Ausbeuten an X zu erhöhen, wurde V zunächst zum 2,4-(2'-Dipiperidyl)-buttersäureäthylester (XI) katalytisch und dann erst die Estergruppe mit $LiAlH_4$ zum Alkohol (VIII) reduziert. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes von XI mit $LiAlH_4$ wurden 2 Fraktionen erhalten.

1. ein farbloses bewegliches Öl, Sdp. 124—128°/0,01, das X entsprach. Die Chinolizidinbildung erklärt sich aus dem Bestreben der 1,5-Aminoalkohole, unter Wasserabspaltung Ringschluß einzugehen.

2. ein bei 145—152° übergehendes Öl, das VII darstellte. Die Methylierung von X erfolgte mit Formaldehyd und Wasserstoff

bei Gegenwart von Palladium-Kohle als Katalysator. Das 3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidin (I) stellte ein dickflüssiges, gelbes Öl dar. Sdp. 98—100°/0,01.

Beschreibung der Versuche

2-Pyridylessigsäureäthylester (III)

Die Darstellung geschah nach R. Clemo, W. Morgan und R. Raper[2]).

2. Vinylpyridin (IV)

Nach K. Winterfeld und C. Heinen[3]) wurden 83% d. Th. erhalten.

2,4-(2'-Dipyridyl)-buttersäureäthylester (V)

In einem 500-ccm-Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 2,3 g Natrium in 50 ccm abs. Äthanol erhitzt und in die siedende Lösung 41 g III eingetragen. Nach tropfenweiser Zugabe von 19,6 g frisch destilliertem IV während einer halben Stunde trübte sich die Mischung unter Abscheidung eines goldgelben Niederschlages. Nach weiterem vierstündigem Sieden wurden der Alkohol und das überschüssige IV abdestilliert und der braune ölige Rückstand nach dem Erkalten mit 30 ccm Wasser versetzt. 5-mal wurde mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt und anschließend 3-mal mit je 50 ccm Chloroform. Die beiden Auszüge wurden getrocknet. Die Ätherlösungen hinterließen nach dem Entfernen des Lösungsmittels einen braunen öligen Rückstand, der fraktioniert destilliert wurde. Bei 87—89°/0,1 (Bad 105°) gingen 2,6 g III über, bei 154 bis 156°/0,05 (Bad 175°) ein leicht bewegliches Öl, das sich nach einigen Tagen rötlich verfärbte. Ausbeute 22 g, 41,2% d. Th.

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270,16)	Gef.	C 71,06	H 6,54	N 10,52	O 11,88
	Ber.	» 71,13	» 6,66	» 10,36	» 11,85

Die Chloroformausschüttelung hinterließ einen gelben dickflüssigen Kristallbrei. Dieser wurde abgesaugt und bildete lange zitronengelbe, filzige Nadeln von 2,4-Di-oxo-3-(2'-pyridyl)-chinolizin (VI) (aus Chloroform und wenig Äthanol).

$C_{14}H_{10}N_2O_2$ (238,14)	Gef.	C 70,75	H 4,26	N 11,84	O 13,48
	Ber.	» 70,61	» 4,19	» 11,76	» 13,44

Durch Variation der angewandten Menge Ester, Vinylpyridin und Natrium konnte die Ausbeute an V laut nachstehender Tabelle auf 61% gesteigert werden:

Temp.	Reaktionszeit	Ester	Vinylpyridin	Katalysator Na-Alkoholat	% Ausbeute
a) 100°	4 Std.	2	1,5	1	41
b) 100°	4 »	1	1	1	3,5
c) 80°	4 »	3	2	1	56
d) 80°	6 »	3	1,5	0,5	61
e) 100°	3 »	5	2	0,5 Na	46

[2]) J. chem. Soc. [London] **1935**, 1743.
[3]) Liebigs Ann. Chem. **573**, 85 (1951).

Wichtig war die Einhaltung einer Temperatur von 80°, da oberhalb derselben Verharzung eintrat, unterhalb aber eine Addition nur in geringem Maße stattfand. Bei Durchführung der Reaktion ohne Lösungsmittel wurde Natrium als Katalysator verwandt. Dabei wirkte in der ersten Hälfte der Addition der Addend, in der zweiten das Addukt als Lösungsmittel.

2,4-(2'-Dipyridyl)-butanol-1 (VII)

In einem 1-Liter-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Intensivkühler mit Phosphorpentoxydrohr wurden 3,8 g (0,1 Mol) fein gepulvertes $LiAlH_4$ in 200 ccm scharf getrocknetem Äther unter mechanischem Rühren und Durchleiten von Stickstoff 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurde unter lebhaftem Turbinieren eine Lösung von 40,5 g (0,15 Mol) V in 60 g abs. Äther langsam zugetropft, wobei sich die Mischung burgunderrot färbte. Während dem 3-stündigen Kochen hatte sich am Kolbenboden ein zähflüssiges, rotes Öl abgesetzt, welches nach dem Erkalten auf tropfenweise Zugabe von 50 ccm 50-proc. Methanol wieder in Lösung ging. Nach dem Ansäuern mit 100 g 10-proc. Schwefelsäure wurde die rote wäßrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und der Äther noch 3-mal mit je 50 ccm 10-proc. Schwefelsäure extrahiert. Die sauren Lösungen wurden mit 100 ccm Isoamylalkohol bedeckt und nach Zusatz von 50 g Seignettesalz mit 50-proc. Natronlauge alkalisch gemacht. Der anfänglich ausgefallene weiße Niederschlag ging bei stärkerem Alkalisieren in Lösung; 6-mal wurde mit je 100 ccm Isoamylalkohol ausgeschüttelt. Die vereinigten Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. V. abgezogen und das zurückbleibende rote Öl destilliert. Bei 166—169°/0,02 (Bad 195°) ging ein gelbes, dickes Öl über. Ausbeute 12,7 g, 37,2% d. Th.

Im Destillationskolben verblieben 15,7 g dunkelbrauner harzartiger Rückstand.

$C_{14}H_{16}N_2O$ (228,14)	Gef.	C 73,54	H 7,40	N 12,06	O 7,12
	Ber.	» 73,70	» 7,01	» 12,28	» 7,01

Phenylurethan. 0,5 g von VII wurden mit 1 g Phenylcyanat 15 Minuten auf 100° erhitzt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Phenylcyanats i. V. hinterblieben sechseckige, spitz zulaufende Prismen, Schmp. 280—281° (aus Äthanol).

Pikrat. VII wurde in wenig Alkohol gelöst mit überschüssiger Pikrinsäurelösung versetzt. Schmp. des Pikrates 168—169° (aus verd. Äthanol).

Goldsalz. VII wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit 10-proc. Goldchloridlösung versetzt. Der harzig ausgefallene Niederschlag bildete aus salzsäurehaltigem Wasser große warzige Kristalle. Schmp. 151—152°.

2,4-(2'-Dipiperidyl)-butanol-1 (VIII)

12,7 g VII wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 0,4 g PtO_2 in einer 250 ccm-Schüttelbirne bei 0,05 Atü und 27,5° hydriert. Im Verlauf von 38 Stunden wurden 7,3 l Wasserstoff aufgenommen. (Ber.: Für 6 Mol H_2 8,02 l.)

Die Eisessiglösung wurde vom Katalysator abgesaugt, mit 50 ccm Wasser verdünnt und nach dem Alkalisieren mit 50-proc. Natronlauge 8-mal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der gelbliche, ölige Rückstand lieferte bei der Destillation bei 142—144°/0,01 (Bad 160°) ein farbloses, dickflüssiges Öl, das sich nach mehrtägigem Stehen gelb verfärbte. Ausbeute 8,2 g, 61,5% d. Th.

$C_{14}H_{28}N_2O$ (240,14)	Gef.	C 69,89	H 11,18	N 11,56	O 6,79
	Ber.	» 70,02	» 11,66	» 11,66	» 6,66

Goldsalz. VIII wurde in wenig verd. Salzsäure gelöst und mit 10-proc. Goldchloridlösung im Überschuß versetzt. Nach 5 Stunden hatte sich ein gelbes Öl abgeschieden, welches nach 2 Tagen zu gelben, büschelförmigen Prismen erstarrt war. Schmp. 118—120° (aus salzsäurehaltigem Wasser).

3-(2'-Piperidyl)-chinolizidin (X)

a) Durch Destillation über Ätzkali

8 g VIII wurden mit 2 g fein gepulvertem Ätzkali der Destillation unterworfen. Bei 82—85°/0,01 ging ein farbloses, bewegliches Öl über. Ausbeute 1,2 g, 16,2% d. Th.

b) Mit Phosphortribromid

In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr wurden 2,2 g VIII in 100 ccm abs. Benzol gelöst. Nach dem Erwärmen auf 50° wurden 10 g PBr_3 rasch zugetropft. Dabei schied sich ein weißer Kristallbrei ab, der nach 3-stündigem Kochen zum größten Teil in Lösung ging. Der Überschuß an PBr_3 und das Benzol wurden i. V. abdestilliert und der zähe orangegefärbte Rückstand mit einer Lösung von 30 g Natriumacetat in 30 ccm Wasser 12 Stunden gekocht. Die Mischung wurde mit verd. Natronlauge auf $p_H = 8$ gebracht, 2 Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit 50-proc. Natronlauge stark alkalisch gemacht. Dann wurde 7-mal mit je 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verblieb ein braunes, dickflüssiges Öl, aus dem bei 84—86°/0,01 ein leicht bewegliches, farbloses Öl gewonnen wurde. Ausbeute 0,47 g, 23,5% d. Th.

$C_{14}H_{26}N_2$ (222,14)	Gef.	C 75,83	H 11,54	N 11,90	O 0,84
	Ber.	» 75,69	» 11,71	» 12,60	» 0,00

Die Base war bei 2-stündigem Trocknen bei Zimmertemperatur i. V. sehr flüchtig. 4,787 mg Sbst. verloren 0,404 mg.

Nachweis des sekundären Stickstoffs durch Acylierung mit β-Naphthylsulfochlorid

0,1 g X wurde in 1 ccm 12-proc. Natronlauge suspendiert und unter kräftigem Schütteln portionsweise mit 0,1 g β-Naphthylsulfochlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 5-stündigem Schütteln unter Gelbfärbung zähflüssig.

Nach dem Stehen über Nacht wurde das überschüssige Sulfochlorid durch gelindes Erwärmen verseift und die Base nach dem Erkalten 5-mal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Das zurückbleibende braune Öl lieferte aus Methanol gelbbraune, warzige Kristalle. Schmp. 179°.

2,4-(2'-Dipiperidyl)-buttersäureäthylester (XI)

58 g V wurden in 200 ccm Eisessig gelöst mit 0,5 PtO_2 bei 24° und 0,05 Atü hydriert. Nach der Aufnahme von 20 l Wasserstoff wurden nochmals 0,2 g PtO_2 in wenig Eisessig suspendiert hinzugegeben. Nach 45 Stunden waren 30,4 l H_2 angelagert. (Berechnet für 6 Doppelbindungen 31,02 l.) Der Katalysator wurde abfiltriert und der Eisessig i. V. abgezogen. Das zurückbleibende, farblose, sirupöse Öl wurde nach dem Erkalten mit 100 ccm Wasser versetzt und nach dem Bedecken mit 150 ccm Äther mit 30-proc. Natronlauge alkalisch gemacht und 6-mal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen hinterließen ein gelbes dickflüssiges Öl. Sdp. 144—146°/0,01, farbloses, sirupöses Öl. Ausbeute 43,5 g, 71,2% d. Th.

Reduktion von XI zu VIII unter teilweiser Bildung von X

In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Kühler mit Gaseinleitungsrohr wurden 3,3 g (0,087 Mol) feingepulvertes $LiAlH_4$ in 100 ccm scharf getrocknetem Äther unter mechanischem Rühren und Einleiten von Stickstoff 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wurde unter lebhaftem Turbinieren eine Lösung von 33 g XI in 50 g abs. Tetrahydrofuran während 90 Minuten zugetropft. Die Mischung färbte sich hellgrün. Sie wurde noch 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde der Überschuß von $LiAlH_4$ mit 3 ccm Wasser (tropfenweise) hydrolysiert, von den anorganischen Salzen abfiltriert und diese 4-mal mit je 100 ccm Äther-Tetrahydrofuran (3 + 1) 1 Stunde ausgekocht. Die vereinigten Lösungen hinterließen nach der üblichen Aufarbeitung ein gelbes, dickflüssiges Öl. Bei der Destillation ging bei 124 bis 125°/0,01 ein farbloses, bewegliches Öl über, 12,2 g, das als X identifiziert wurde.

Goldsalz. X wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit 10%iger Goldchloridlösung im Überschuß versetzt. Nach 24 Stunden hatte sich das Goldsalz abgeschieden, das aus salzsäurehaltigem Wasser derbe, büschelförmige Kristalle bildete. Schmp. 213—215° u. Zers.

Bei 145—152°/0,01 gingen 13,1 g von VIII über als gelbliches zähflüssiges Öl. Goldsalz Schmp. 119—120°.

3-(N'-Methyl-2'-piperidyl)-chinolizidin (I)

6,66 g von X wurden in 30 g Eisessig mit 5 g 35-proc. Formaldehydlösung und 1 g 10-proc.Palladiumkohle[4]) versetzt. Die Mischung wurde in einer 100-ccm-Schüttelbirne bei 0,05 Atü und 28° mit Wasserstoff gesättigt. Die Wasserstoffaufnahme war in $4^1/_2$ Stunden beendet. (Verbraucht 0,38 l, ber. 0,725 l.)

Die Eisessiglösung wurde vom Katalysator abgesaugt und das goldgelbe Filtrat mit 20 ccm Wasser versetzt. Mit 50-proc. Natronlauge wurde alkalisch gemacht und 6-mal mit je 20 ccm Äther ausgeschüttelt. Man erhielt ein gelbbraunes Öl, aus dem bei 125—128°/0,01 3,1 g X gewonnen wurde. Bei 156 bis 160°/0,05 ging ein dickflüssiges gelbes Öl über, bei erneuter Destillation Sdp. 98—100°/0,01. Ausbeute 2,2 g, 31,1% d. Th.

Die Prüfung auf sekundäre Amine nach Feigl[5]) verlief negativ.

$C_{15}H_{28}N_2$ (236,15)	Gef.	C 74,71	H 11,57	N 11,60
	Ber.	» 76,28	» 11,86	» 11,86

Pikrat. I wurde in wenig Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Das voluminös ausgeschiedene Pikrat bildete aus Methanol derbe Kristalle. Schmp. 235°.

Goldsalz. I wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit 10-proc. Goldchloridlösung im Überschuß versetzt. Das ausgeschiedene gelbbraune Öl erstarrte nach wenigen Tagen. Aus salzsäurehaltigem Wasser bildeten sich warzige Kristalle. Schmp. 176—178°.

---

[4]) R. F. Feldkamp, J. A. Faust u. A. J. Cushman, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3831 (1952).

[5]) Z. analyt. Chem. **115**, 449 (1939).

Struktur und oxydativer Abbau von Dehydro-spartein

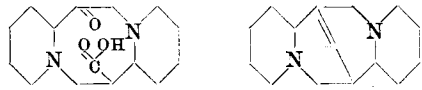
Von *Melanie Rink*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn)

(Mit 5 Figuren im Text)

Durch Einwirkung von Brom in alkalischer Lösung auf Spartein (III) erhielten A. Wolffenstein und J. Reitmann[1]) ein kristallines Dehydro-spartein, das gegen Permanganat ungesättigt war. Den starken Unterschied in der spezifischen Drehung ($[\alpha]_D = -236^0$) gegenüber Spartein (III) ($[\alpha]_D = -16^0$) erklären die Forscher aus der Lage der Doppelbindung zwischen zwei tertiären Kohlenstoffatomen.

K. Winterfeld und M. Schirm[2]) unterwarfen Dehydro-spartein einem oxydativen Abbau mit Chromschwefelsäure und erhielten ein Oxydationsprodukt der Summenformel $C_{15}H_{24}N_2O_3$. Demnach wäre nur eine Aufsprengung der Doppelbindung unter Bildung einer Ketocarbonsäure erfolgt. Die Bildung dieser Säure erklären die Forscher aus der Lage der Doppelbindung zwischen einem sekundären und einem tertiären Kohlenstoffatom schreiben dem Oxydationsprodukt nachstehende Struktur zu



A

und folgern daraus für Dehydro-spartein die Formel A.

Diese widerspricht jedoch der Bredtschen Regel[3]). Eine Nachprüfung des Oxydationsverlaufes erschien daher notwendig.

Die Gewinnung von Dehydro-spartein in gleichmäßiger Ausbeute ist im Versuchsteil beschrieben.

Für Dehydro-spartein wurden zwei verschiedene Schmp. gefunden.

a) 142—143^0 und b) 176^0.

Die Kristalle vom Schmp. 142—143^0 stellten die Hydratform dar.

---

[1]) Biochem. Z. **186**, 269 (1927).
[2]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **275**, 630 (1937).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **437**, 1 (1924).

Bei der katalytischen Hydrierung wurde 1-α-Iso-spartein (II) gefaßt.

Die Oxydation von Dehydro-spartein erfolgte nach K. Winterfeld und M. Schirm[2]) in stark schwefelsaurer Lösung mit einer sechsfach molaren Menge Sauerstoff pro Mol angewandter Substanz. Jedoch wurde die Erhitzungsdauer auf 24 Stunden ausgedehnt. Aus der eingeengten Oxydationslösung ließ sich alkalisch ein Öl isolieren, das destilliert kristallin erstarrte und einer Base $C_{15}H_{24}N_2O$ entsprach. Es war gegen Permanganat beständig und erwies sich identisch mit 17-Oxo-spartein (IV), das aus Spartein mit Kaliumferricyanid[4]) erhalten worden war. Ein Vergleich der Infrarotspektren (Fig. 1 u. 2) bestätigte diese Annahme.

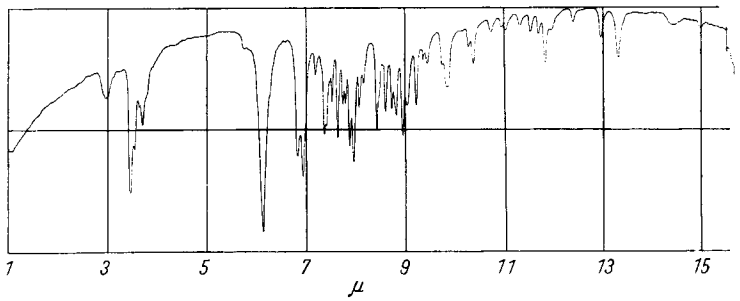


Fig. 1. Oxydationsprodukt aus Dehydro-spartein
Carbonylbande bei 1622 cm^{-1}, $\lambda = 6{,}15\ \mu$
Tertiäre C-Atomgruppierung bei 2800 cm^{-1}, $\lambda = 3{,}5\ \mu$

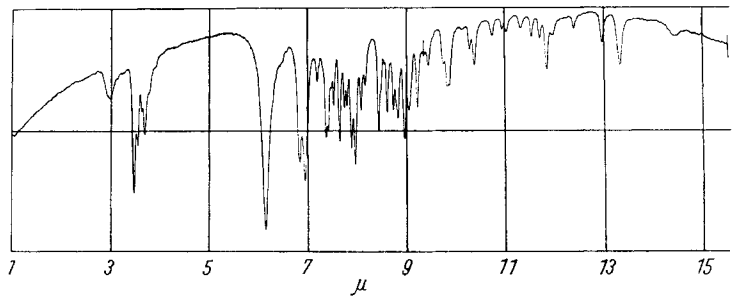


Fig. 2. Oxydationsprodukt aus Spartein mit Kaliumferricyanid

R. Willstätter und W. Marx[5]) hatten IV bei der Chromsäure-Oxydation von Spartein erhalten. IV läßt sich mit Platin nicht

[4]) Cl. Schöpf, Liebigs Ann. Chem. **465**, 132 (1928).
[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2351 (1904).

katalytisch hydrieren. Die für die C-C-Doppelbindung charakteristische Bande bei 1120 cm $^{-1}$ (Fig. 3) ist im Infrarotspektrum bei IV (Fig. 1) verschwunden.

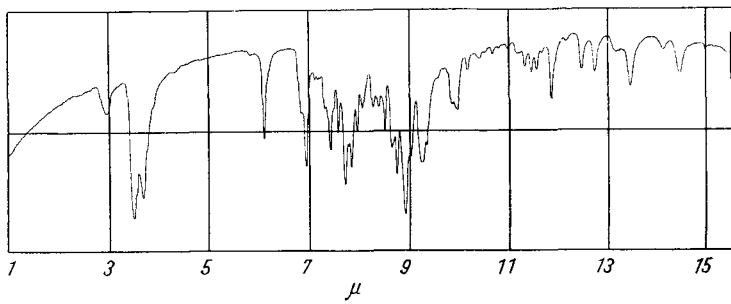
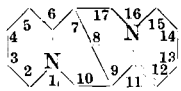
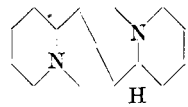


Fig. 3. Dehydro-spartein. C—C-Doppelbindung bei 1120 cm $^{-1}$; $\lambda = 8{,}92\ \mu$.

Die Stellung der Oxogruppe an C_{17} ist von R. G. Clemo, W. Morgan und R. Raper[6]) durch die Synthese sichergestellt. Da Dehydro-spartein bei der katalytischen Hydrierung in Iso-spartein übergeht, muß die Doppelbindung von einem asymmetrischen Kohlenstoffatom ausgehen. In Frage kommen nur die C-Atome C_6 bzw. C_{11}, da die Methylenbrücke zwischen C_7 und C_9 *cis*-ständig angeordnet ist[7]). Die Doppelbindung kann nur zwischen C_5 und C_6 bzw. C_{11} und C_{12} liegen, da sie zwischen C_6 und C_7 bzw. C_9 und C_{11} der Bredtschen Regel widersprechen würde.



I



II

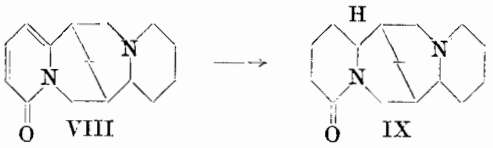
Die Anordnung zwischen C_5 und C_6 ist aus folgenden Gründen unwahrscheinlich:

Anagyrin (VIII) geht bei der katalytischen Hydrierung in Lupanin über (IX). Der Wasserstoff tritt dabei an C_6 *cis*-ständig zu, *trans*-Zutritt ist nach den Atommodellen von Stuart und Fisher, Herschfelder und Taylor[7]) durch die Ringe B, C und D gehindert. IX läßt sich zu Spartein (III) reduzieren, wobei an C_6 und C_{11}

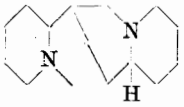
[6]) J. chem. Soc. [London] **1936**, 1025.

[7]) N. J. Leonard u. R. E. Beyler, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1316 (1950); L. Marion u. N. J. Leonard, Canad. J. Chem. **29**, 297 (1951).

keine Änderung eintritt. IX muß also an C_6 und C_{11} dieselbe Konfiguration besitzen wie III. (An C_{11} ist sowohl *cis*- als auch *trans*-Konfiguration möglich.)



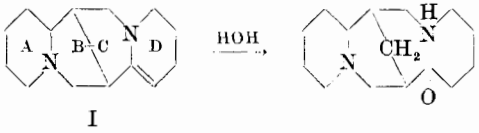
III geht mit alkalischer Bromlösung in I über, das bei der katalytischen Hydrierung II ergibt. Nur bei Eintritt der Doppelbindung zwischen C_{11} und C_{12} ist bei der Rehydrierung ein Übergang in die Isoreihe möglich. Da der Wasserstoffzutritt durch die Ringe A, B, und C nur in *cis*-Stellung erfolgen kann, muß II *cis*-Konfiguration zukommen[7]).



III

Die Lage der Doppelbindung an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom erklärt auch die große Drehungsänderung bei der Dehydrierung von Spartein, wobei das rechtsdrehende asymmetrische Kohlenstoffatom verschwindet. Für die Lage der Doppelbindung spricht auch der positive Ausfall der Lipp-Widnmann-Reaktion[8]) die eintritt, wenn eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen steht, von denen das eine mit dem Stickstoff und einem Kohlenwasserstoffrest verknüpft ist.

Solche Verbindungen liegen in wäßriger Lösung teilweise als ringoffene Aminoketone vor.



I

Der dabei entstandene sekundäre Stickstoff ließ sich bei I mit Benzoylchlorid nachweisen. Das Benzoylprodukt ist schwer faßbar und spaltet leicht wieder Benzoesäure ab. Bei Verwendung von

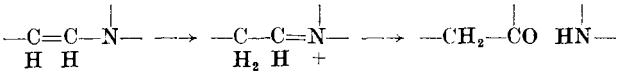
[8]) Liebigs Ann. Chem. **409**, 79 (1915).

p-Toluolsulfochlorid war das Acylierungsprodukt zwar nicht zur Kristallisation zu bringen, bildete aber ein Goldsalz, das durch den positiven Schwefelnachweis die eingetretene Acylierung bewies.

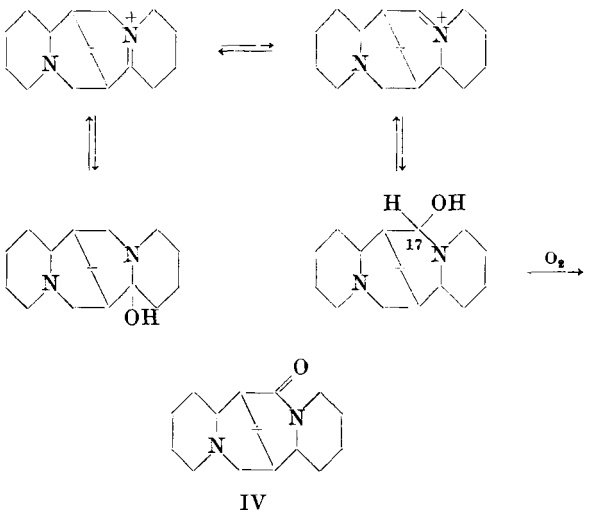
Der Verlust der Doppelbindung bei der Oxydation von I steht zweifellos im Zusammenhang mit der leichten Umlagerungsfähigkeit der Vinylamin-Gruppierung im Ring D.

Einen Hinweis hierfür gab das Verhalten von I bei der Destillation. Bei 0,29 Torr und 120° ging ein schwach gelbliches, ungesättigtes Öl über, das sich an der Luft sofort intensiv verfärbte, so daß die Bestimmung der spez. Drehung nicht möglich war. Im Gegensatz zu I ließ sich ein Perchlorat fassen, dessen spez. Drehung +46° betrug. Die sofortige katalytische Hydrierung des Destillates führte zu Spartein, dessen Bildung die Verschiebung der Doppelbindung von C_{11}—C_{12} nach C_{12}—C_{13} (vgl. Formel I auf S. 133) beweist.

Das Verschwinden der Doppelbindung bei der Chromsäureoxydation von I findet seine Deutung in dem Bestreben der C = C-N-Gruppierung, sich mit wäßrigen Säuren in ein ringoffenes Aminoketon nach folgendem Schema zu spalten:



Dabei bilden sich zwei quartäre Ammoniumbasen, die im Gleichgewicht stehen mit zwei Pseudocarbinolbasen:



IV

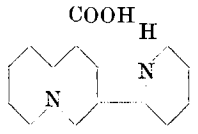
Letztere werden durch die überschüssige Chromsäure schneller oxydiert als Ringspaltung eintritt. Aus der C_{17}-Pseudocarbinolbase bildet sich IV.

Oxydationen über solche Pseudocarbinolbasen sind in der Reihe der N-Heterocyclen mehrfach beobachtet worden. Dabei konnten die Pseudocarbinolbasen des Acridins, Chinolins, Dihydropyrazins gefaßt werden, nicht aber die des Pyridins[9]).

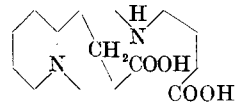
Das Vorliegen von Pseudocarbinolbasen neben quartären und ringoffenen Formen ist auch bei einem anderen Chinolizidinabkömmling, dem Berberin beobachtet worden, das in 3 Formen reagieren kann:

1. als quartäres Ammoniumhydroxyd
2. als Aldehyd
3. als sekundärer Alkohol[10])

Außer dem ausschüttelbaren IV enthielt die Oxydationslösung nicht ätherlösliche Anteile, die sich mit Alkohol extrahieren ließen. Aus dem Alkoholrückstand konnte mit Methanol und HCl ein kristalliner Ester $C_{15}H_{23}N_2O$ isoliert werden, der sekundären Stickstoff enthielt. Letzterer wurde durch Benzoylierung nachgewiesen. Die aus dem Ester in Freiheit gesetzte Säure unterschied sich von IV durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoff- und zwei Wasserstoffatomen. Danach ist eine hydrolytische Spaltung der Laktamgruppe von IV erfolgt. Dies ließ sich dadurch beweisen, daß die Vakuumdestillation der Säure unter Wasserabspaltung IV ergab. Die erhaltene Säure stellt die 3-(2'-Piperidyl)-chinolizidin-1-carbonsäure (VI) dar.



VI



VII

Die nicht veresterbaren Anteile gaben mit Ninhydrin eine starke Violettfärbung. Sie wurden mit Isopropanol-Äther extrahiert und der Extrakt mit Reineckesalz-Lösung versetzt. Der nicht fällbare Anteil ließ sich mit Methanol-Essigsäureanhydrid[11]) acetylieren. Die Analyse des Acetylierungsproduktes sprach für $C_{19}H_{32}O_3N_2$. Zwei OCH_3-Gruppen waren nachweisbar. Die Ninhydrinreaktion war

[9]) A. Hantzsch u. M. Kalb, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 3109 (1899).
[10]) J. Gadamer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **243**, 31 (1905).
[11]) W. Grassmann, H. Hörmann u. H. Endres, Chem. Ber. **86**, 1477 (1953).

negativ, nach dem Abspalten der N—$COCH_3$-Gruppe aber positiv. Es lag demnach die ε-[(3-Carboxy)- chinolizidyl]-δ-azacapronsäure (VII) vor, deren Bildung sich durch oxydative Aufspaltung der C_{11}—C_{12}-Doppelbindung erklärt.

Die Zerlegung der Reineckatfällung führte zu einem Ninhydrinpositiven Anteil, der ein- und zweidimensional an Whatman-Papier Nr. 1 chromatographiert wurde.

Die Fig. 4 und 5 geben die Stärke der mit Ninhydrin erhaltenen Farbflecke wieder.

Zwei Aminosäuren sind nachweisbar; 1. β-Alanin und 2. γ-Aminobuttersäure.

γ-Aminobuttersäure kann direkt aus Ring D entstanden sein, aus Ring A nur aus einer zuvor gebildeten δ-Aminovaleriansäure[12]). β-Alanin kann nur aus einem Ring stammen, der in Nachbarschaft zum Stickstoff eine C_{12}—C_{13} ständige Doppelbindung im Ring D aufweist. (Umlagerung der Vinylamingruppierung in I.)

Für die Aufnahme der UV-Spektren danke ich Herrn Prof. Dr. R. Mecke, Freiburg, für die Papierchromatogramme Herrn Dipl.-Chem. H. G. Gareis und für gewissenhafte Mitarbeit Herrn K. Grabowski.

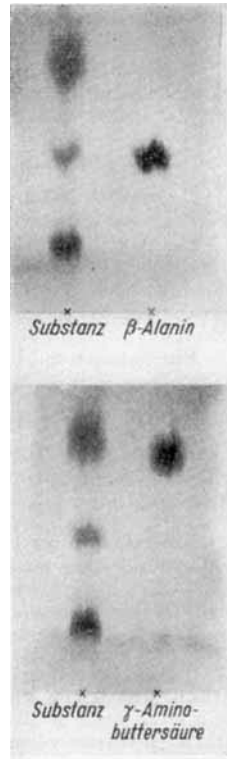


Fig. 4 u. 5

Beschreibung der Versuche

Dehydro-spartein (I)

Die Darstellung geschah nach K. Winterfeld und M. Schirm[2]). Nur blieben die wasserklaren Oxydationslösungen 16—24 Stunden stehen. Erst dann wurde stark natronalkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl (etwa 9 g) wird in ein Kristallisierschälchen gegossen und der Kolben mit Methanol nachgespült. Die Methanollösung wird mit dem Öl vereinigt. Sofort, eventuell nach kurzem Reiben mit einem Glasstab, scheiden sich feine Kristalle ab, die nach längerem Stehen im Eisschrank abgesaugt und mit Methanol gewaschen werden. Ausbeute etwa 4 g. Die Reinigung geschah nach[2]). I ist leicht löslich in Äther und Chloroform, schwer in Alkohol, Wasser und Aceton. Schmp. 176° (mehrmals aus Chloroform und Aceton). Literatur 172—173°.

$C_{15}H_{24}N_2$ (232)	Ber.	C 77,51	H 10,42	N 12,07
	Gef.	» 76,71	» 10,29	» 11,97

$[\alpha]_D^{25} = -238°$ (in Chloroform), $-194°$ (in Alkohol).

Goldsalz. Schmp. 171° u. Zers. Lit. 181°.

[12]) P. Karrer u. A. Widmer, Helv. Chim. Acta **9**, 886 (1926).

Platinsalz. Schmp. 247—248° (aus 25-proc. Salzsäure), leichte Zers. ab 240°. Lit. 250°.

Pikrat. Schmp. 172—173°. Lit. 181—182° u. Zers.

Identifizierung der Kristalle vom Schmp. 142—143° als Dehydro-spartein-hydrat

$[\alpha]_D^{25} = -266°$ (Chloroform).

1,1257 g Substanz, in einer Trockenpistole bei 15 Torr 5 Stunden im Toluoldampf erhitzt, verloren 0,0170 g, 1,5% an Gewicht. Schmp. jetzt 168—172°, $[\alpha]_D = -238°$ (Chloroform).

Katalytische Hydrierung von I zu l-α-Iso-spartein (II)

2 g von I wurden in 20 ccm 25-proc. Salzsäure mit 0,2 g PtO_2 als Katalysator bei 24° mit Wasserstoff abgesättigt. Angelagert 215 ccm H_2, ber. 215,4 ccm. Die vom Katalysator abgesaugte Lösung wurde natronalkalisch 4-mal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete ätherische Lösung hinterließ einen gelblich gefärbten, festen Rückstand. Ausbeute 1,92 g. Längliche Prismen (aus wasserhaltigem Methanol oder Äthanol). Schmp. 68—73° bei langsamem Erhitzen auf dem Kofler-Block.

Ein Gemisch mit l-α-Iso-spartein-hydrat zeigte keine Depression.

$[\alpha]_D^{22} = -55{,}8°$ (Methanol).

$[\alpha]_D$ von l-α-Iso-spartein-hydrat $= -56{,}2°$.

Bisulfat. Auf Zugabe von abs. alkoholischer Schwefelsäure zu II, in abs. Alkohol, fielen mikrokristalline Rhomboeder. Schmp. 253—255° u. Zers., auch in Mischung mit l-α-Iso-spartein-bisulfat.

Diperchlorat. Zu II wurde in äthanolischer Lösung tropfenweise konz. Perchlorsäurelösung bis zur kongosauren Reaktion gegeben. Dann wurde vorsichtig mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das Perchlorat kristallisierte nach längerem Stehen in farblosen Kristallblättchen. Schmp. 261—263°, auch in Mischung mit l-α-Iso-spartein-diperchlorat.

Pikrat. Beim Versetzen von II in schwach salzsaurer Lösung mit einem Überschuß gesättigter Pikrinsäurelösung fielen feine Kriställchen aus. Das Pikrat wurde in heißem Aceton gelöst und bis zur eben beginnenden Trübung mit warmem Wasser versetzt. Im Laufe mehrerer Stunden schieden sich flache, gelbe Blättchen aus.

Schmp. 221—222° u. Zers. Lit. ebenso.

Aufarbeitung der Mutterlaugen vom Dehydro-spartein

Die stark rotbraun gefärbten Mutterlaugen (115 g) wurden vom überschüssigen Alkohol auf dem Wasserbad befreit, der zurückbleibende zähe dunkelbraune Rückstand wurde destilliert. Bei 0,2 Torr (Bad 150°) ging ein dünnflüssiges Öl über. Ausbeute 18,5 g.

$[\alpha]_D^{20} = -16{,}6°$ (Alkohol).

(l-Spartein $[\alpha]_D = -16{,}01°$).

Die aus diesem Öl dargestellten Salze stimmten mit denen von l-Spartein (III) überein.

Bei 171—185°/0,6 (Bad 240°) ging ein gelbes, zähes Öl über. Ausbeute 7,6 g. Es wurde in konz. Weinsäurelösung gelöst. Nach dem Reiben schieden sich feine Nädelchen aus. Schmp. 242°.

Das Tartrat wurde in wäßriger Lösung alkalisch mit Äther zerlegt. Die Ätherlösungen hinterließen ein helles Öl, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrte.

Schmp. 87° (aus Pentan).

$[\alpha]_D^{20}$ = —10,03° (Alkohol). Die Kristalle waren in Schmp. und spez. Drehung mit Oxy-spartein „Willstätter"[5]) identisch.

Destillation von I

7 g von I wurden destilliert. Bei 120°/0,29 (Bad 170—180°) ging ein schwachgelb gefärbtes Öl über, das sich an der Luft sehr schnell verfärbte. Die Bestimmung der spezifischen Drehung war nicht möglich. Daher wurde ein Teil des Öles sofort in Äthanol aufgenommen und mit Perchlorsäurelösung bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Der zähflüssige Niederschlag erstarrte nach 24-stündigem Stehen kristallin.

Schmp. 230—233° (aus Äthanol und Wasser). $[\alpha]_D^{18}$ = +46° (Wasser).

Katalytische Hydrierung des Destillationsproduktes zu l-Spartein (III)

1,5 g des Öles wurden sofort nach der Destillation in 80 ccm Eisessig gelöst und mit 0,2 g PtO_2 mit Wasserstoff abgesättigt. Innerhalb 3 Stunden wurden 160 ccm H_2 angelagert; ber. 145 ccm H_2. Vom Platin wurde abfiltriert, die essigsaure Lösung bis auf wenige ccm abdestilliert und alkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand bestand aus einem schwach gelb gefärbten Öl.

$[\alpha]_D^{21}$ = —19,2° (Äthanol).

Es handelt sich dabei um l-Spartein mit einer Beimengung von etwa 5% l-α-Iso-spartein[13]).

Perchlorat. Die alkoholische Lösung von III wurde tropfenweise mit Perchlorsäurelösung versetzt. Farblose Kristalle. Schmp. 170—171°.

Goldsalz. Mit Goldchloridlösung entstand ein kristallines Goldsalz. Schmp. 188°.

Platinsalz wurde aus der wäßrigen Lösung des Perchlorates mit Platinchlorid hergestellt, Zersp. 260°.

Ein zum Vergleich aus Spartein-perchlorat bereitetes Platinsalz zeigte den Zersp. 258°.

Verhalten von I bei der Reaktion nach Lipp-Widnmann

a) mit Benzoylchlorid:

5 g (I) wurden in einem Dreihalskolben mit 100 ccm Wasser übergossen und gut verrührt. Die Mischung blieb 20 Stunden stehen. Dann wurden aus einem Tropftrichter unter ständigem Rühren 9 g Benzoylchlorid im Laufe von 36 Stunden unter Eiskühlung zugegeben. Sobald das Reaktionsgemisch schwach saure Reaktion annahm, wurde es mit etwas Kaliumhydroxyd schwach alkalisch gemacht. Insgesamt wurden 3,6 g KOH verbraucht. Am Ende der Reaktion hatte sich am Boden des Kolbens ein gelbliches Öl abgeschieden. Nun wurde verd. Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion hinzugefügt und die saure Lösung 7-mal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen hinterließen 5,5 g Benzoesäure. Die wäßrige Phase wurde anschließend alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Man erhielt 4,2 g dunkelbraunes, sehr zähflüssiges Öl. Daraus ließ sich ein Goldsalz vom Schmp. 150° erhalten.

Die schwefelsaure wäßrige Lösung des Benzoylierungsproduktes spaltet beim Eindampfen leicht Benzoesäure ab.

---

[13]) D. Kettelhack, M. Rink u. K. Winterfeld, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **287**, 1 (1954).

b) mit p-Toluolsulfochlorid:

2,2 g von I wurden in wenig Wasser und verd. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser auf 25 ccm verdünnt und in einem Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter mit einer Lösung von 2,7 g p-Toluolsulfochlorid in 50 ccm Äther 24 Stunden kräftig gerührt. Aus dem Tropftrichter wurde von Zeit zu Zeit verd. Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzugefügt. Dann wurde stärker alkalisch gemacht und die Ätherphase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde nochmals ausgeäthert. Die Ätherphasen wurden mit verd. Schwefelsäure geschüttelt und die schwefelsaure Lösung alkalisch ausgeäthert. Der Rückstand der Ätherlösung, ein zähes, rotbraunes Öl, wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit Goldchloridlösung versetzt. Es fiel ein fein pulveriges Goldsalz aus, das sich bei 151—153° zersetzte.

Der Schwefelnachweis war positiv (Geruch nach H_2S, Bleisulfidbildung, Nitroprussid-reaktion).

Oxydation von I mit Chromschwefelsäure

Zur Oxydation kamen insgesamt 125 g (I). Je 25 g wurden in 50 g verd. Schwefelsäure (16-proc.) gelöst. Dann wurden 25 g konz. Schwefelsäure und anschließend eine Lösung von 50 g CrO_3 in 50 g konz. Schwefelsäure und 450 g Wasser hinzugegeben. Dabei schied sich das Chromat als zähe, rotbraune Masse aus, die beim Erwärmen auf dem Wasserbad allmählich in Lösung ging. Schon nach kurzer Erhitzungsdauer fand Reduktion der Chromsäure statt. Nach 24-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad war das gesamte Chromsäureanhydrid verbraucht.

Nach Beendigung der Oxydation wurde die heiße Lösung mit festem Bariumhydroxyd neutralisiert. Von dem ausgeschiedenen Bariumsulfat wurde abgenutscht und ausgiebig mit heißem Wasser nachgewaschen. Die filtrierte wäßrige Lösung wurde bis zur Trockne eingeengt. (Ausbeute insgesamt 60 g gelblicher, harzartiger Rückstand). Dieser wurde in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach dem Trocknen mit frisch geglühtem Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 12 g braunes Harz.

3 g dieses Harzes wurden bei 0,45 Torr destilliert. Nach einem Vorlauf von 0,2 g hellgelbem Öl gingen bei 142—146° 1 g Öl über, dem über 146° 0,5 g hellgelbes Öl als Nachlauf folgten, das ebenso wie der Vorlauf von der Oberfläche aus an der Luft schnell verharzte. Sofort nach der Destillation entfärbten Vor- und Nachlauf Kaliumpermanganatlösung. Das Öl vom Sdp. 142—146° war schwach gelblich gefärbt und erstarrte kristallin. Die Kristalle waren luftempfindlich und verharzten an der Oberfläche. Sie waren leicht löslich in Methanol, Essigester, Dioxan, Äther, Pentan, Chloroform und Wasser. Die Lösungen verfärbten sich schnell.

Perchlorat. Zur Reinigung und Abtrennung harzartiger Verunreinigungen wurden die Kristalle mit 70-proc. Perchlorsäurelösung verrieben. Es entstand eine sirupöse Flüssigkeit, die bald zu derben Prismen erstarrte, die oft büschelförmig angeordnet waren. Schmp. bei raschem Erhitzen 258—260° u. Zers., bei langsamem Erhitzen Zers. ab 240°.

$C_{15}H_{24}N_2O \cdot HClO_4$ (248,82)

Gef.	C 51,93	H 7,45	N 7,84	Cl 9,92	O 22,43
Ber.	» 51,65	» 7,22	» 8,03	» 10,16	» 22,93

17-Oxo-spartein (IV)

1,35 g Perchlorat wurden mit wenig Wasser und etwas verd. Schwefelsäure verrührt. Dann wurde natronalkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels hinterblieben 0,775 g kleine Nadeln. Schmp. 85

bis 87° (aus Pentan und etwas Aktivkohle). Die Kristalle waren in Aceton gelöst gegen Permanganat beständig. $[\alpha]_D^{20} = -10{,}03$ (in Alkohol).

Pikrat IV wurde in Wasser gelöst, tropfenweise mit gesättigter Pikrinsäurelösung versetzt. Feine, ineinander verfilzte Nädelchen. Schmp. 183°.

Die Darstellung von IV aus III mit Kaliumferricyanid geschah nach Cl. Schöpf[4]). Schmp. 87° (aus Petroläther), Sdp. 209°/12.

$[\alpha]_D^{18} = -10{,}04°$.

Infrarotspektren

Die für I charakteristische Bande der C=C-Doppelbindung bei 1120 ccm^{-1}, $\lambda = 8{,}92\ \mu$, ist bei IV verschwunden. Dafür tritt die Carbonylbande bei 1622 cm^{-1}, $\lambda = 6{,}15\ \mu$, auf. Eine Bande bei 2800 cm^{-1}, $\lambda = 3{,}5\ \mu$, weist auf tertiäre C-Atomgruppierung hin.

Aufarbeitung der nicht alkalisch ausschüttelbaren Oxydationsprodukte

3-(2'-Piperidyl)chinolizidin-1-carbonsäuremethylester (V)

Die wäßrige alkalische Lösung, die mit Mayers Alkaloidfällungsreagens eine schwache Fällung gab, wurde mit Schwefelsäure neutralisiert und dann i. V. eingedampft. Der Trockenrückstand wurde erschöpfend mit Äthylalkohol extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein fester Rückstand, der in Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure angesäuert wurde. ($p_H = 5$.)

Zu dieser Lösung wurde Platinchlorid im Überschuß zugegeben. Nach drei Wochen wurde das ausgeschiedene Platinsalz abgesaugt. Schmp. 255—257° u. Zers.

Wurde ein Teil der Mutterlauge stark mit Wasser verdünnt, so trat nochmals ein flockiger Niederschlag auf. (Schmp. 258—260 u. Zers.)

Aus der Mutterlauge der Platinsalz-Fällung wurde nun mit H_2S das Platin ausgefällt. Das Filtrat vom Platinsulfid wurde i. V. eingeengt, der hellbraune, spröde Rückstand in 400 ccm Methanol gelöst und in diese Lösung 4 Stunden HCl-Gas eingeleitet. Nach 36 Stunden wurde der überschüssige Methylalkohol abgedampft und der Rückstand ätz-alkalisch erschöpfend ausgeäthert.

Der ölige hellbraune Rückstand von den Auszügen erstarrte nach mehrtägigem Stehen kristallin (V.)

Perchlorat. Wurde V mit Perchlorsäurelösung verrieben, so entstand ein Sirup, aus dem sich Kristalle abschieden (aus Äthanol mit etwas Aktivkohle). Schmp. 210—212° u. Zers.

Das Perchlorat wurde in Wasser gelöst und carbonat-alkalisch mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen hinterließen ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallisierte. Schmp. 102—103°.

$C_{16}H_{28}O_2N_2$ (280,4)				
Gef. C 68,34	H 9,97	N 9,87	OCH_3 11,22	O 11,58
Ber. » 68,53	» 10,07	» 9,99	» 11,07	» 11,41

Mol.-Gew. 230. Ber. 280,4.

Die Substanz nimmt beim Erhitzen mit Campher sehr rasch eine bräunliche Farbe an, die auf Zersetzung hinweist und das Ergebnis stark beeinflußt.

Der Feigl[14])-Test auf sekundäre Amine war positiv.

Benzoylierung

2 g von V wurden in 20 ccm Wasser gelöst. Zu der schwachgetrübten Lösung wurden in Portionen von je 0,4 g 2 g Benzoylchlorid unter kräftigem Schütteln hinzugefügt. Mit verd. Natronlauge wurde stets bei schwach alkalischer Reaktion

[14]) F. Feigl u. W. Anger, Z. anal. Chem. **115**, 449 (1939).

gehalten. Nachdem der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war, wurde stärker alkalisch gemacht und dann erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Es wurde 1,2 g gelbes, sehr zähes Harz erhalten, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Der Feigl-Test war negativ.

Platinsalz. 0,2 g Benzoylierungsprodukt wurden in verd. Salzsäure gelöst und mit einigen Tropfen Platinchlorid-Lösung versetzt. Es entstand ein hellbrauner, flockiger Niederschlag, der auf Ton getrocknet wurde. Schmp. 198° (aus verd. Salzsäure).

Perchlorat. 0,3 g Benzoylierungsprodukt wurden in einigen ccm Methanol gelöst und mit 70-proc. Perchlorsäurelösung verrieben. Dabei schied sich ein kristallines Perchlorat ab. Schmp. 258—260° u. Zers. (mit Methanol gewaschen).

$C_{23}H_{32}O_3N_2 \cdot HClO_4$ (484,97)

Gef.	C 55,85	H 7,05	N 5,80	O 23,32	Cl 7,59	OCH_3 6,33
Ber.	» 56,95	» 6,86	» 5,78	» 23,09	» 7,31	» 6,40

Goldsalz. 0,5 g von V wurden in verd. Salzsäure gelöst und mit Goldchloridlösung im Überschuß versetzt. Es entstand eine flockige Fällung, die zu Kristallblättchen erstarrte. Schmp. 209—211° u. Zers. (aus wenig heißer konz. Salzsäure).

Platinsalz. Wurden 0,2 g V in salzsaurer Lösung mit Platinchlorid im Überschuß versetzt, so schied sich nach kurzem Reiben mit einem Glasstab ein feinkristalliner Niederschlag aus, der sich sehr leicht in salzsaurem Wasser löst. Schmp. 248—250° u. Zers.

Destillation von V

3,7 g V wurden destilliert. Bei 155—165°/0,8 (Bad 190°) ging ein schwach gelbliches Öl über, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrte. Schmp. 99—100°. Der Feigl-Test auf sekundäre Amine war positiv.

3-(2'-Piperidyl)-chinolizidin-1-carbonsäure (VI)

5 g V wurden mit 40 ccm 10-proc. Natronlauge 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Mit Schwefelsäure wurde schwach angesäuert ($p_H = 4$) und die saure Lösung auf dem Wasserbad zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde erschöpfend mit Methanol extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der zurückbleibende braune, feste Rückstand mit Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von Bariumhydroxydlösung bis zur schwach alkalischen Reaktion wurden die überschüssigen Sulfationen entfernt. Der Überschuß an Bariumhydroxyd wurde mit CO_2 ausgefällt. Nach dem Filtrieren wurde die klare Lösung auf dem Wasserbad bis zur Trockne eingedampft. Es hinterblieb ein hellbrauner, spröder Rückstand, der nur in Alkohol und Wasser löslich war. Der Feigl-Test auf sekundäre Amine war positiv, mit Ninhydrin trat eine schwache Blaufärbung ein.

Platinsalz von VI. 0,2 g VI wurden in Wasser gelöst, mit einigen Tropfen verd. Salzsäure und mit Platinchlorid-Lösung versetzt. Es fiel ein amorphes Platinsalz aus. Schmp. 260° u. Zers. (aus salzsäurehaltigem Wasser).

Perchlorat. Wurde VI mit Perchlorsäurelösung verrieben, so schieden sich Kristalle ab. Schmp. 232—234° (aus Methanol und etwas Aktivkohle).

Hydrochlorid. VI wurde in verd. Salzsäure gelöst. Nach mehrtägigem Stehen trat Kristallisation ein. Die Kristalle wurden in Alkohol gelöst und mit Chloroform und Essigester versetzt. Es entstand ein feinflockiger Niederschlag, der allmählich verfilzte Nädelchen bildete. Schmp. 258—259°.

Destillation von VI. 17-Oxo-spartein (IV)

1 g VI wurde bei 14 Torr langsam im Metallbad erhitzt. Bei 212° ging ein farbloses Öl über, das in der Vorlage kristallin erstarrte. (Sdp. von 17-Oxo-spartein 209°/12.) Schmp. der Kristalle (aus Petroläther) 87°. Die Kristalle waren in Aceton gelöst gegen Permanganat beständig. Der Mischschmp. mit 17-Oxo-spartein lag bei 87°.

Auch die Infrarotspektren stimmten überein.

Aufarbeitung des als Platinsalz fällbaren Anteils

10 g Platinsalz vom Schmp. 255—257° wurden in Salzsäure in der Wärme gelöst und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Vom ausgeschiedenen Platinsulfid wurde abfiltriert und das salzsaure Filtrat i. V. zur Trockne gebracht.

Der Rückstand war spröde-glasig und nur ganz schwach gelblich gefärbt. Ausbeute 4,7 g.

Die Reaktion auf sekundäre Amine nach Feigl war nach Zusatz einer Spatelspitze Natriumbicarbonat positiv.

1,3 g des Rückstandes wurden in alkoholischer Lösung mit Chloroform und Essigester überschichtet. Es fielen feine verfilzte Nädelchen aus. Schmp. 258 bis 259°. Ein Mischschmp. mit VI gab keine Depression.

Methylester. 3 g des Hydrochlorids von VI wurden in 50 ccm Methanol gelöst. In diese Lösung wurde 2 Stunden lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in Wasser gelöst und anschließend alkalisch ausgeäthert. Der Ätherrückstand erstarrte sofort. Schmp. 102—103° (aus Pentan und etwas Aktivkohle). Schmp. des Methylesters von VI 102—103°. Ein Mischschmp. gab keine Depression.

Das Perchlorat des Methylesters war mit dem Perchlorat von V identisch.

Aufarbeitung der nicht als Methylester fällbaren Anteile

Die wäßrigen Lösungen der alkalischen Ätherausschüttelung wurden mit Schwefelsäure neutralisiert und zur Trockne eingeengt. Der braune Rückstand wurde erschöpfend mit Äthanol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterblieb eine zähflüssige, dunkelbraune Masse, die mit Ninhydrin eine intensive Violettfärbung gab. Die Isonitrilreaktion war positiv.

Der Rückstand wurde in 200 ccm Wasser gelöst, mit verd. Salzsäure schwach angesäuert und mit überschüssiger Platinchlorid-Lösung versetzt. Es fiel ein schmutzigbraunes Platinsalz aus, das nach mehrtägigem Stehen abgesaugt wurde. Nach erneuter Zugabe von Platinchlorid war die Fällung gelb gefärbt und setzte sich nach mehrtägigem Stehen in Form von kleinen Kristallen an der Wand des Gefäßes ab. Schmp. 257°.

Das Platinsalz wurde zerlegt und in das Hydrochlorid übergeführt. Dieses war identisch mit dem Hydrochlorid von VI.

Aus dem Filtrat wurde mit H_2S das Platin ausgefällt und das Filtrat eingeengt. Die eingeengte Lösung wurde mit Natronlauge neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Der braune Rückstand wurde mit einem Gemisch von Äthanol-Isopropanol (3:1) extrahiert. Nach dem Entfernen des Alkohols wurde der hellbraune Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Silbersulfat versetzt, um die restlichen Chlorionen auszufällen. Das Filtrat vom Silberchlorid wurde erneut zur Trockne eingeengt und nochmals mit Alkohol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurden die noch vorhandenen Sulfationen mit Bariumhydroxyd ausgefällt. Der Überschuß an Ba^{++} wurde mit CO_2 entfernt und die Lösung zur Trockne eingedampft. Ausbeute 8 g braunes, zähes Pulver, das mit Feigl-Reagens und einer Spatelspitze Natriumbicarbonat eine violette Färbung gab.

ε-[1-(3-Carboxy)-chinolizidyl]-δ-azacapronsäure (VII)

6,5 g des braunen, zähen Pulvers wurden in Wasser gelöst und mit gesättigter Reineckesalz-Lösung im Überschuß versetzt. Dabei schied sich ein rotes amorphes Reineckat ab. Von diesem wurde abfiltriert und das Filtrat nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure mehrmals zur Entfernung der überschüssigen Reineckesäure mit Äther unter Zugabe von etwas Aceton ausgeschüttelt. Die wäßrige Lösung wurde stark eingeengt, dann mit Wasser verdünnt und mit Bariumhydroxyd-Lösung schwach alkalisch gemacht. Das Bariumsulfat wurde abfiltriert, das überschüssige Bariumhydroxyd mit CO_2 entfernt und die filtrierte Lösung auf dem Wasserbad eingeengt. Ausbeute 3,5 g schwach gelbbraun gefärbtes, sehr zähes Harz, das sich in Alkohol gut löste, nicht dagegen in Äther. Es wurde in 50 ccm Methanol gelöst und mit 10 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Dann wurde der Alkohol auf dem Wasserbad verdampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und dieser wieder abgedunstet. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt. Zuletzt wurde im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxyd getrocknet. Der Rückstand wurde jedoch nicht fest, sondern blieb zähflüssig. Die Ninhydrinreaktion war negativ, nach dem Kochen wurde sie positiv. Beim Verreiben mit Äther färbte sich dieser gelbbraun. Die Ätherlösungen hinterließen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein schwachgelbliches Öl, das mit Mayers Reagens eine positive Reaktion gab. Der Feigl-Test auf sekundäre Amine war negativ. Das Öl wurde mit überschüssiger Goldchloridlösung versetzt. Es entstand ein Niederschlag, der zu Tröpfchen zusammenfloß, die allmählich fest wurden. Schmp. 195° (aus Alkohol).

$C_{18}H_{32}N_2O_5$ (708,5)					
Ber. C 32,31	H 4,70	N 3,95	OCH_3 8,76	O 11,29	Au 27,83
Gef. » 31,66	» 4,71	» 3,92	» 8,85	» 10,78	» 27,88

Zerlegung des Reineckates

Das Reineckat wurde in Wasser aufgeschwemmt und die Reineckesäure schwefelsauer mit Äther ausgeschüttelt. Um die letzten Spuren Reineckesäure zu entfernen, wurde nach 2-maligem Ausschütteln Aceton zugegeben und nun mehrmals mit Äther-Aceton extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde eingeengt, mit Bariumhydroxydlösung von Sulfationen und mit CO_2 vom überschüssigen Bariumhydroxyd befreit. Nach dem Einengen hinterblieben 2 g schwach braungefärbter zäher Sirup, der in Alkohol leicht löslich war und eine positive Ninhydrinreaktion gab. Der Feigl-Test war nach Zusatz von etwas Natriumbicarbonat positiv.

Die Chromatogramme wurden ein- und zweidimensional in Glaszylindern von 50 ccm Höhe und 20 cm Durchmesser nach der Methode von Consden, Gordon und Martin[15]) ausgeführt. Als Filtrierpapier wurde Whatman Nr. 1 benutzt. Als Lösungsmittelgemische kamen n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) und Phenol-0,25-proc. Ammoniak zur Verwendung. Die Vergleichslösung war an β-Alanin und γ-Aminobuttersäure 1-proc. Die gefundenen R.F.-Werte von β-Alanin und γ-Aminobuttersäure stimmen mit denen der Literatur überein.

Butanol-Eisessig-Wasser

β-Alanin R. F. 22° 0,22—0,24.
γ-Aminobuttersäure 0,31.

Phenol-0,25-proc. Ammoniak

β-Alanin R.F. 22° 0,68.
γ-Aminobuttersäure 0,76.

[15]) Biochem. J. **38**, 224 (1944).

Zum Chemismus der intraanionischen Ätherisomerisation*)

Von *Georg Wittig* und *Renate Clausnizer*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingegangen am 18. Juni 1954)

(Mit 1 Figur im Text)

Während ein umfassendes Beobachtungsmaterial zum intrakationischen Vorgang der Isomerisationen vom Typus der Retropinakolinumlagerung zusammengetragen ist[1]), sind unsere Kenntnisse über den Ablauf der erst in jüngerer Zeit entdeckten intraanionischen Isomerisationen noch sehr begrenzt. Erst in den letzten Jahren ist eine Reihe von Ergebnissen veröffentlicht[2]) worden, die es angebracht erscheinen lassen, Parallelen zwischen diesen beiden Reaktionstypen zu ziehen, um in den Chemismus der intraanionischen Umlagerung tiefer einzudringen.

Wie Untersuchungen an Isomerisationen, die sich im Kation vollziehen, zeigten, nimmt die Beweglichkeit der ihren Ort wechselnden Liganden in dieser Reihenfolge ab:

$$p\text{—}CH_3O \cdot C_6H_4\text{—} > p\text{-}CH_3 \cdot C_6H_4\text{—} > C_6H_5\text{—} > p\text{—}O_2N \cdot C_6H_4\text{—}$$

unabhängig davon, ob diese Reste

vom C zum C (Pinakolin- und Retropinakolin-Umlagerung[3])),

vom C zum N (Beckmann- und Stieglitz-Umlagerung[4])) oder

vom C zum O (Criegee-Umlagerung[5]))

---

*) Herrn Professor H. Meerwein zu seinem 75. Geburtstag gewidmet.

[1]) Vgl. die Deutschen Lehrbücher über theoretische organische Chemie und C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", S. 474ff. (London, 1953).

[2]) G. Wittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **550**, 260 (1942); **557**, 205 (1947); **562**, 192 (1949); C. R. Hauser u. S. W. Kantor, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1437 (1951); D. Y. Curtin u. S. Leskowitz, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2630 (1951); D. Y. Curtin u. M. J. Fletcher, J. org. Chemistry **19**, 352 (1954).

[3]) W. E. Bachmann u. F. H. Moser, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1124 (1932); W. E. Bachmann u. J. W. Ferguson, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2081 (1934).

[4]) A. W. Chapman u. F. A. Fidler, J. chem. Soc. [London] **1936**, 448; M. S. Newman u. P. M. Hay, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2322 (1953).

[5]) R. Criegee, Liebigs Ann. Chem. **560**, 127 (1948); M. S. Kharasch u. Mitarb., J. org. Chemistry **15**, 775 (1950).

abwandern. Danach zeichnen sich die p-Anisyl- und p-Tolyl-gruppe durch ihre Wanderungsfreudigkeit gegenüber dem trägeren Phenylrest und der noch schwerer beweglichen Nitrophenyl-gruppe[6]) aus.

Soweit die bislang erzielten Resultate bei intraanionischen Umlagerungen erkennen lassen, ordnen sich die Liganden, die sich

vom N zum C (Stevens-Umlagerung[7])) und

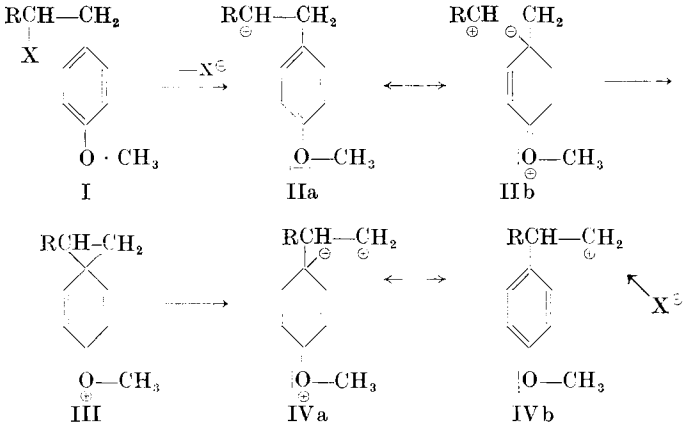
vom O zum C (Ätherumlagerung[2]))

bewegen[8]), in die folgende Reihe sinkender Wanderungstendenz:

$$p\text{—}O_2N \cdot C_6H_4\text{—} > C_6H_5\text{—} > p\text{-}CH_3 \cdot C_6H_4\text{—} > CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4\text{—}.$$

Danach wechselt die p-Nitrophenyl-gruppe — in Umkehrung der vorher gebrachten Reihe — bevorzugt ihren Platz, während sich der p-Tolyl- und Anisyl-rest nur schwer vom Haftatom trennen[9]).

Dieser hier hervorgehobene Antagonismus führt zu einer zwanglosen[10]) Interpretation der beiden Isomerisationstypen. Die große Beweglichkeit der Anisyl-gruppe bei der Retropinakolinumlagerung läßt sich im Sinne des folgenden Schemas deuten:



[6]) M. P. Kegelman u. E. v. Brown, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4649 (1953), beobachteten bei einer Pinakolinumlagerung, daß der Phenyl-rest und nicht die der o-Nitro-phenyl-gruppe konstitutionell nahestehende 2-Pyridyl-gruppe abwandert.

[7]) T. S. Stevens u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] **1930**, 2107; **1932**, 55, 1932; **1934**, 279; G. Wittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **555**, 133 (1944); **560**, 116 (1948); **572**, 1 (1951); **584**, 1 (1953).

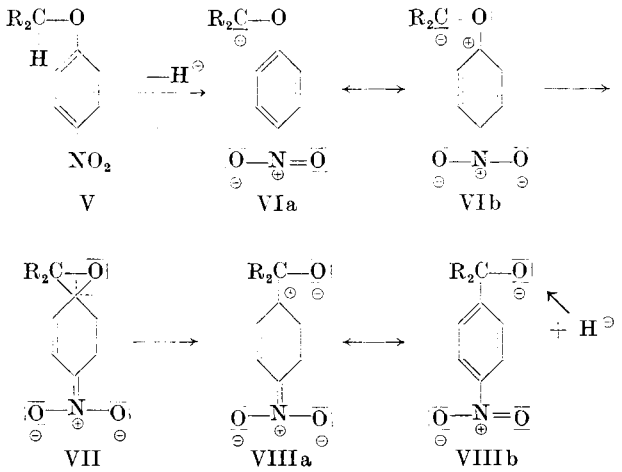
[8]) Versuche zur intraanionischen Wanderung vom C zum C sind bislang erfolglos geblieben; vgl. G. Wittig u. P. Davis, Chem. Ber. **84**, 627 (1951).

[9]) Bei einer radikalischen Isomerisation wandert die p-Tolyl-gruppe ebenso leicht wie das Phenyl; M. S. Kharasch u. Mitarb., J. org. Chemistry **16**, 1458 (1951); W. H. Urry u. N. Nicolaides, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5165 (1952).

[10]) G. Wittig, Angew. Chem. **66**, 13 (1954).

Das die Isomerisation auslösende Moment ist nach den bekannten Vorstellungen von H. Meerwein die Abspaltung des Anions X (OH, Halogen) in I, wobei der Kohlenstoff positiv aufgeladen wird. Da infolge des mesomer negativierenden Effektes des Methoxyls das paraständige Kohlenstoffatom ein freies Elektronendublett zur Verfügung stellen kann (IIa ⟷ IIb), kommt es zur Bildung des Dreirings III, der aber nur ein Durchgangsstadium darstellt. Es symbolisiert den Energiegipfel, der im Zuge der sich vom Haftatom lockernden und gleichzeitig am Nachbaratom sich verfestigenden Bindung zu überschreiten ist, bis die Anisyl-gruppe am anderen Kohlenstoff verankert ist (IVa). Gleichzeitig symbolisiert der Zwischenzustand III den intraionischen Verlauf der Umlagerung zu IV, das den anionischen, bzw. krypto-anionischen Liganden X wieder einfängt (IVb).

Diese Überlegungen erklären weiterhin den Befund, daß bei der intraanionischen Isomerisation vice versa die p-Nitrophenyl-gruppe besonders leicht ihren Platz wechselt. G. Wittig, H. Döser und I. Lorenz[11]) fanden, daß der 9-Fluorenyl-phenyläther bei seiner Metallierung mit Phenyl-lithium nicht isomerisiert wird, während sich der p-Nitro-phenyläther bereits mit Natrium-alkoholat umlagert. Der Vorgang der intraanionischen Isomerisation läuft über die folgenden Stufen ab:



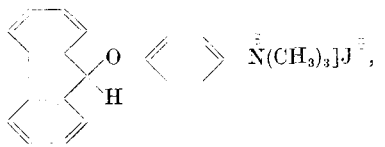
Für die Umlagerung von V ausschlaggebend ist einerseits die mit der Äthermetallierung zwangsläufig gekoppelte negative Aufladung

[11]) Liebigs Ann. Chem. **562**, 196 (1949).

des Kohlenstoffatoms und andererseits die durch die beiden Grenzformen VIa und VIb der Nitrophenyl-gruppe gekennzeichnete Mesomerie, die zu einer positiven Aufladung des zum Nitrosubstituenten paraständigen Kohlenstoffs führt. Wieder bildet sich ein Dreiring VII als Übergangszustand, aus dem heraus die Nitrophenylgruppe kationisch vom Sauerstoff zum Kohlenstoff hinübergleitet (VIIIa ⟷ VIIIb).

Daß sich hierbei der wandernde Rest mit ein und demselben Kohlenstoffatom vom Haftatom löst und an das Nachbaratom wieder bindet, wie es das Schema fordert und wie es bei intrakationischen Umlagerungen bewiesen ist, zeigte die Isomerisation des Benzhydryl-p-tolyl-äthers, der aus Diphenyl-diazomethan und p-Kresol hergestellt war. Bei längerem Erhitzen auf 100° wurde er in Gegenwart von ätherischem Kaliumamid als Metallierungsmittel nahezu quantitativ in das bekannte Diphenyl-p-tolyl-carbinol umgewandelt, wie eine Mischprobe mit dem aus Benzophenon und p-Tolyl-lithium hergestellten Vergleichspräparat bestätigte.

Daß Induktionseffekte von Substituenten am Benzolkern bei diesen Umlagerungen von untergeordneter Bedeutung sind, beweist das Verhalten des (9-Fluorenyl-oxy)-p-phenyl-trimethyl-ammonium-jodids[11]):



das nach seiner Metallierung auch bei längerem Erhitzen auf 100° unverändert bleibt. Offenbar ist der positivierende Effekt über das aromatische System hinweg an dem zur Ammonium-gruppe paraständigen Kohlenstoff zu abgeschwächt, als daß er zur Umlagerung beitragen könnte.

Diese Betrachtungen führen zu der These von grundsätzlicher Bedeutung, daß bei Isomerisationen im Kation vorzugsweise negativierte Liganden und umgekehrt im Anion bevorzugt positivierte Liganden wandern.

Die Anschauung, daß sich Umlagerungen über ein Dreiringgebilde als Übergangszustand vollziehen, setzt voraus, daß auch die Isomerisationen metallierter Äther innerhalb des Molekelverbandes erfolgen. Für einige Fälle konnte das bewiesen werden. So wandelt sich der Benzyl-methyläther bei der Einwirkung von

ätherischem Phenyl-lithium zum Methyl-phenyl-carbinolat[12]) um:

$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_3 \longrightarrow C_6H_5 \cdot CH(Li) \cdot O \cdot CH_3 \rightarrow C_6H_5 \cdot CH(CH_3) \cdot O \cdot Li.$$

Würde der metallierte Äther zunächst unter Herauslösung des anionischen Methyls in Methyl-lithium und Benzaldehyd zerfallen, die sich in einer Grignard-Reaktion anschließend zum Carbinolat vereinigen, dann müßte das gegenüber dem Methyl-lithium reaktionsfreudigere Phenyl-lithium im Zuge der Umsetzung nebenher mit dem Aldehyd Diphenyl-carbinolat liefern, das aber hier nicht auftritt[13]).

Daß u. U. auch mit einer Aufspaltung des metallierten Äthers zu rechnen ist, haben C. R. Hauser u. S. W. Kantor[14]) am Beispiel des Dibenzyläthers nachgewiesen, der bei seiner Metallierung mit Kaliumamid in fl. Ammoniak außer dem zu erwartenden Benzyl-phenyl-carbinol als Hauptprodukt auch Benzaldehyd und Toluol bildet. Der Kohlenwasserstoff verdankt seine Entstehung der Ammonolyse des abgespaltenen Benzyl-kaliums. Da aber die Zersetzung des Benzyl-kaliums durch Ammoniak nach allen Erfahrungen schneller als seine Addition an Benzaldehyd erfolgen muß, ist es unwahrscheinlich, daß das Benzyl-phenyl-carbinolat aus dem intermediär freigewordenen Benzyl-kalium und Benzaldehyd gebildet wurde.

Die Frage, ob metallierte Äther über eine intraanionische Umlagerung oder über eine intermediäre Zerlegung zum Aldehyd, bzw. Keton und zur metallorganischen Verbindung in das Carbinolat verwandelt werden, wurde am Benzhydryl-phenyläther eingehend untersucht. Es zeigte sich, daß dieser Äther, den man durch Umsetzung von Diphenyl-brom-methan mit Kalium-phenolat bereitet hatte, mit Kaliumamid in fl. Ammoniak metalliert wurde (IX), wie an der Orangefärbung der Mischung zu sehen war:

$$\text{IX} \quad (C_6H_5)_2C(K) \cdot O \cdot C_6H_5 \longrightarrow (C_6H_5)_3C \cdot O \cdot K$$

$$\searrow \qquad \nearrow$$

$$(C_6H_5)_2CO + C_6H_5 \cdot K$$

[12]) G. Wittig u. L. Löhmann, Liebigs Ann. Chem. **550**, 260 (1942).

[13]) Vgl. auch A. Campbell, A. H. J. Houston u. J. Kenyon, J. chem. Soc. [London] **1947**, 93; J. H. Brewster u. M. W. Kline, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5179 (1952).

[14]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 1437 (1951).

Da aber eine parallel mit der Entfärbung gehende Isomerisation nicht eintrat[15]), wurde das fl. Ammoniak durch abs. Äther ersetzt und das Reaktionsgemisch auf 100° bis zur Entfärbung erhitzt (14 Stunden). Unter diesen Bedingungen lagerte sich der metallierte Benzhydryl-phenyläther zum Triphenyl-carbinolat um, das als Tritanol in einer Ausbeute von 81% isoliert wurde.

Obwohl kaum anzunehmen ist, daß IX zunächst in Benzophenon und Phenyl-kalium zerfällt, die sich anschließend zum Carbinolat vereinigen, da die metallorganische Komponente bei 100° durch den Diäthyläther zersetzt würde, wurde der gleiche Ansatz unter Zugabe der äquimolekularen Menge Piperidin wiederholt. Hierbei erhielt man neben 10% des Ausgangsäthers 77% Tritanol. Da das sich abspaltende Phenyl-kalium von dem Amin als Kalium-piperidid abgefangen werden müßte[16]), und da fernerhin Benzhydryl-phenyläther beim Erhitzen mit Kalium-piperidid auf 100° unverändert bleibt, dürfte mit diesen Versuchen sichergestellt sein, daß die Isomerisation des Äthers intramolekular vor sich geht. Danach wandert also die Phenyl-gruppe im Sinne des S. 149 angeführten Schemas vom Sauerstoff zum negativ geladenen Kohlenstoff hinüber, ohne das Kraftfeld des Anions zu verlassen[17]).

Da weiterhin die mit der Äthermetallierung herbeigeführte Anionisierung erst die Umlagerung auslöst, sollte man erwarten, daß alle Faktoren, die die Polarität der metallorganischen Bindung verstärken, die Isomerisationsgeschwindigkeit beschleunigen; denn erst das bei der Metallierung am Kohlenstoff freier zur Wirkung gelangende Dublett leitet die Dreiringbildung zum Übergangszustand ein. Bei intrakationischen Umlagerungen hat H. Meerwein[18]) bereits gezeigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeiten symbat den ionisierenden Einflüssen des Milieus zunehmen.

Dem stehen aber Beobachtungen von G. Wittig und W. Happe[19]) entgegen, die mit den hier entwickelten Vorstellungen

---

[15]) Bei der Einwirkung von Lithium- oder Natrium-amid in fl. Ammoniak auf Benzhydryl-phenyläther wurde ebenfalls die Orangefärbung beobachtet, die aber beim Absieden des Ammoniaks verschwand. Hierbei wurde unabhängig von der nachfolgenden Behandlung (z. B. Erhitzen der ätherischen Suspension auf 100°) der unveränderte Äther zurückerhalten. Analog ammonolysieren sich Tritylithium und -natrium, während Trityl-kalium beständig ist; vgl. C. A. Kraus u. R. Rosen, J. Amer. chem. Soc. **45**, 2756 (1923); **47**, 2742 (1925).

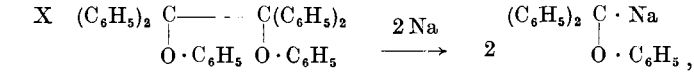
[16]) Vgl. K. Ziegler u. L. Jakob, Liebigs Ann. Chem. **511**, 52 (1934).

[17]) Daß unsubstituierte Phenyl-gruppen im Anion verschiebbar sind, haben bereits A. Lüttringhaus u. G. v. Sääf, Liebigs Ann. Chem. **542**, 241 (1939); **557**, 25 (1947), an Diphenyläthern festgestellt, die mit Phenyl-natrium in Benzol zu o-Oxy-diphenyl-Derivaten umgelagert werden.

[18]) Liebigs Ann. Chem. **453**, 16 (1927); **455**, 227 (1927).

[19]) Liebigs Ann. Chem. **557**, 205 (1947).

schwer in Einklang zu bringen sind. Auch der metallierte Benzhydryl-phenyläther, der durch Spaltung von Benzpinakon-diphenyläther mit Natrium zu gewinnen ist:



lagert sich — wie bereits W. Schlenk und E. Bergmann[20]) gefunden haben — zum Triphenyl-carbinolat um. Bei der Untersuchung weiterer Metallderivate (IX: ZnX, Li, Na usf. statt K) stellte sich heraus, daß die farblosen zink- und magnesium-organischen Äther unverändert bleiben, während die alkalimetall-organischen Derivate in ihren tiefroten Tetrahydrofuran-Lösungen zum Triphenyl-carbinolat umgelagert werden. Merkwürdig dabei ist aber das Resultat, daß die Umlagerungsgeschwindigkeit beim Lithiumderivat ein Optimum entsprechend der Reihe:

$$C{-}ZnX,\ C{-}MgX < C{-}Li > C{-}Na > C{-}K$$

erkennen läßt. Die mit Natrium-, Kalium- und auch Rubidium- sowie Cäsium-Kationen substituierten Äther zeigen eine sinkende Tendenz in ihrer Reaktionsbereitschaft.

C. R. Hauser und S. W. Kantor[14]) nehmen zur Erklärung dieses Befundes an, daß die Metallspaltung des Benzpinakon-diphenyläthers zu Radikalen führt, über die eine Isomerisation zum Triphenyl-carbinolat erfolgt. Diese Auffassung erscheint uns unzutreffend, da der Benzpinakon-diphenyläther seine Bildung einem radikalischen Prozeß, nämlich der thermischen Zersetzung von Triphenyl-methyl-peroxyd[21]), verdankt:

wobei Phenylreste vom Kohlenstoff zum Sauerstoff hin abwandern. Es leuchtet daher nicht ein, daß im Falle der Umlagerung des metallierten Äthers bei tieferen Temperaturen (40°) diese radikalische Verschiebung wieder rückläufig vom Sauerstoff zum Kohlenstoff hin erfolgen soll[22]).

Um die Beobachtung, daß der Lithium-benzhydryl-phenyläther schneller als alle anderen metallierten Derivate umgelagert wird,

---

[20]) Liebigs Ann. Chem. **464**, 35 (1928).
[21]) H. Wieland, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2550 (1911).
[22]) Vgl. G. Wittig, H. Döser u. I. Lorenz, a. a. O.

experimentell zu sichern, wurden die Umsetzungen mit größeren Einwagen und mit Apparaturen, die in den letzten Jahren vervollkommnet wurden[23]), wiederholt. Zunächst schüttelte man die Suspensionen von je 1,3 g X in 20 ccm abs. Tetrahydrofuran in dem einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres mit Fritte zusammen mit den spaltenden Metallen, wobei sich herausstellte, daß die Aufspaltung mit Lithium nach 20, mit Natrium nach 15 und mit Kalium nach 3 Min. bei kräftigem Schütteln beendet war. Denn die nachfolgenden Titrationen der über die Fritte in den anderen Schenkel filtrierten braunroten Lösungen mit Methanol in Tetrahydrofuran bis zur Entfärbung und die Isolierung des Benzhydrylphenyläthers in Ausbeuten um 80% zeigten den nahezu vollständigen Ablauf der Reaktion an. Unveränderter Ausgangsäther X, der wegen seiner Schwerlöslichkeit leicht nachzuweisen ist, wurde in keinem Falle gefunden. Dagegen ließ sich bei der Aufarbeitung des Kaliumansatzes Diphenylmethan isolieren, sofern die Schüttelzeiten überschritten wurden. Seine Entstehung ist einer weitergehenden Aufspaltung zuzuschreiben:

$$(C_6H_5)_2C(K)\cdot O\cdot C_6H_5 + 2\,K \longrightarrow XI\ (C_6H_5)_2CK_2 + KO\cdot C_6H_5.$$

Wenn man X in Benzol mit einer Natrium-kalium-Legierung tagelang schüttelt, läßt sich die Zerlegung in Kaliumphenolat und XI vervollständigen, wie die nachfolgende Alkoholyse zeigte, bei der ausschließlich Diphenylmethan neben Phenol isoliert wurde.

Daß bei den Spaltungen von X mit den drei Alkalimetallen tatsächlich der metallierte Benzhydryl-phenyläther vorliegt und dieser das Objekt der noch zu beschreibenden Isomerisationen darstellt, folgt weiterhin aus seinem Verhalten gegenüber Methyljodid. Unter Entfärbung der Lösung bildet sich entsprechend:

$$(C_6H_5)_2C(Li)\cdot O\cdot C_6H_5 + CH_3\cdot J \longrightarrow (C_6H_5)_2C(CH_3)\cdot O\cdot C_6H_5 \rightarrow (C_6H_5)_2C{=}CH_2 + C_6H_5\cdot OH$$

as. Diphenyl-äthen, das in einer Ausbeute von 80% isoliert wurde[24]).

[23]) Näheres im exper. Teil.

[24]) Gegen einen radikalischen Ablauf der Isomerisation spricht auch das Verhalten des Lithium-benzhydryl-phenyläthers gegenüber Quecksilber-(II)-chlorid, das in Lithiumchlorid und metallisches Quecksilber überging; das freiwerdende Radikal dimerisiert sich sofort zum Benzpinakon-diphenyläther, der in guter Ausbeute gefaßt wurde; Tritanol ließ sich nicht nachweisen (G. Wittig u. W. Happe, a. a. O.). Ebenso führt die Umsetzung mit Benzophenon:

$$2\,(C_6H_5)_2C(Li)\cdot O\cdot C_6H_5 + 2\,(C_6H_5)_2CO \rightarrow X + 2\,(C_6H_5)_2\overset{\times}{C}\cdot O\cdot Li,$$

bei der wahrscheinlich intermediär das Benzhydryl-phenoxy-Radikal gebildet wird, nicht zum Tritanol, sondern zum Benzpinakon-diphenyläther.

Bei den Isomerisationen der metallierten Äther gelangten je 3,6 g Benzpinakon-diphenyläther zur Anwendung; die Zeiten zur vollständigen Spaltung waren für Lithium 12, für Natrium 10 und für Kalium 4,5 Minuten. Die unter Stickstoff vom Metall befreiten Lösungen wurden nun 5 Stunden lang auf 40° erwärmt und danach aufgearbeitet. Das Ergebnis ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

	Benzhydryl-phenyläther	Tritanol	Phenol
Lithium-Derivat	51%	31%	2%
Natrium-Derivat	64%	11%	4%
Kalium-Derivat	59%	8%	9%

Da sich die summarischen Ausbeuten an den isolierten Reaktionsprodukten um 80% (bezogen auf den eingesetzten Äther X) bewegen, dürfte damit der Vorgang in der Tetrahydrofuran-Lösung in seinen wesentlichen Phasen erfaßt sein. Aus dem steilen Abfall der Tritanolausbeute vom Lithium- zum Natrium- und Kalium-Derivat folgt mit Sicherheit, daß sich der Lithium-benzhydryl-phenyläther am schnellsten isomerisiert. Beim Kalium-ansatz rückten Kondensationen in den Vordergrund, wie das Ansteigen der Phenolbildung beweist. Das tritt noch deutlicher in Erscheinung bei einem Ansatz mit dem Kalium-derivat in Tetrahydrofuran, als man ihn 24 Stunden lang auf 40° beließ; in diesem Falle isolierte man neben 20% Benzhydryl-phenyläther 29% Tritanol und 18% Phenol.

Ein Vergleich der Ausbeuten bei den beiden Kaliumansätzen führt zu folgendem Schluß. Die Isolierung von 29% Tritanol im zweiten Falle zeigt an, daß in beiden Lösungen zur Zeit 0 mindestens derselbe Prozentsatz an Kalium-benzhydryl-phenyläther vorhanden gewesen sein muß. Selbst wenn die nach 5 Stunden isolierten 8% Tritanol nur diesen 29% entstammten (nach der Methanoltitration müssen um 80% des metallierten Äthers vorliegen), ergibt sich aus dem Verhältnis 8:29 (etwa 0,3) gegenüber 31:51 (etwa 0,6) bei der lithium-organischen Verbindung, daß das Kalium-Derivat langsamer umgelagert wird. Diese Überlegung ist insofern nicht überflüssig, als mit der Möglichkeit zu rechnen war, daß die geringeren Tritanolausbeuten beim Kalium- und auch beim Natrium-ansatz auf eine weitergehende Zersetzung der alkalimetallorganischen Verbindungen durch das als Solvens dienende Tetrahydrofuran vorgetäuscht werden. Daß aber die beim zweiten

Kalium-ansatz gefundenen 20% Benzhydryl-phenyläther nicht dem Zersetzungsvorgang:

$$(C_6H_5)_2C(K) \cdot O \cdot C_6H_5 + C_4H_8O \text{ (Tetrahydrofuran)} \longrightarrow$$
$$(C_6H_5)_2CH \cdot O \cdot C_6H_5 + H_2C{=}CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OK$$

zuzuschreiben sind, sondern im Moment der Aufbereitung noch als Kalium-benzhydryl-phenyläther vorlagen, beweist der Methanolverbrauch, der bei der Titration der Isomerisationsmischung bis zur Entfärbung 19% metallorganischer Verbindung entsprach[25]).

Der Abfall der Isomerisationsgeschwindigkeiten in der Reihe Li > Na > K ist also realer Natur. Da weiterhin die in einigen Minuten beendeten Metallspaltungen des Benzpinakon-diphenyläthers gegenüber den sich über Stunden hinziehenden Umlagerungen unverhältnismäßig rasch erfolgen, ist die Voraussetzung gesichert, daß es sich bei den erörterten und noch zu besprechenden Vorgängen um die Isomerisation der metallierten Äther und nicht um eine umlagernde Wirkung der Alkalimetalle handelt.

Um der Frage näher zu treten, ob reaktionskinetische Studien ein Eindringen in den Chemismus der Umlagerung gestatten, ließ man zunächst in einem Ansatz den Isomerisationsprozeß „auslaufen". Hierbei stellte man fest, daß eine Lösung von Lithiumbenzhydryl-phenyläther in Tetrahydrofuran bei 40° nach 42 Stunden den metallierten Äther nicht mehr enthielt und 84% Tritanol gebildet hatte. Da das entstehende Tritanolat farblos ist, dachte man weiterhin daran, den Konzentrationsabfall der metallorganischen Verbindung kolorimetrisch zu verfolgen, um so die Reaktionsordnung zu ermitteln. Dieses Vorhaben mußte aber noch zurückgestellt werden, da sich die zunächst tief braunroten Lösungen zwischendurch zu einem durchscheinenden Rot aufhellen und nach 20 Min. wieder die Ausgangsfärbung annehmen. Dieses merkwürdige Spiel der Farben wurde auch dann beobachtet, wenn alle Fehlerquellen ausgeschaltet waren, die mit dem Eindringen von Sauerstoff oder Feuchtigkeit der Luft in die Lösung und mit eingeschlepptem Benzophenon beim Eindestillieren des über Metallketyl gereinigten Tetrahydrofurans in Zusammenhang stehen. Soweit die noch im Gang befindlichen Versuche erkennen lassen, ist die am Anfang und Ende der Umsetzung auftretende Mischfär-

[25]) G. Wittig u. W. Happe (a.a.O.) hatten in eine Lösung von Kalium benzhydryl-phenyläther in Tetrahydrofuran nach 5-stündigem Erwärmen auf 40° Kohlendioxyd eingeleitet und die dabei entstehende Diphenyl-phenoxy-essigsäure über ihren Methylester in einer Ausbeute von 57% isoliert. Daraus folgt, daß der metallierte Äther zu dem Zeitpunkt seiner Carboxylierung zu mindestens 57% vorgelegen haben muß.

bung auf nebenher gehende Kondensationsprozesse zurückzuführen, die aber von untergeordneter Bedeutung für den Vorgang der Isomerisation sind.

Es wurde nun die Abhängigkeit der Isomerisationstendenz von verschiedenen Anfangskonzentrationen des Lithium-benzhydryl-phenyläthers unter sonst gleichen Bedingungen untersucht. In vier Ansätzen gelangten jeweilig 5 mMol des metallierten Äthers in Tetrahydrofuran zur Isomerisation, wobei — entsprechend den im Verhältnis 1:1,75:4:7,5 steigenden Lösungsmittelmengen — die Verdünnungen 4, 7, 16 und 30 ccm Solvens/1 mMol metalliertem Äther gewählt wurden. Wie aus der Figur zu ersehen ist, nehmen die Ausbeuten an Tritanol mit wachsender Verdünnung zu; nach 5-stündigem Erwärmen der Lösung auf 40° isolierte man 30%, 32%, 37% und 40% des Carbinols. Welchem Grenzwert sich die abgebildete Kurve nähert, läßt sich bei den wenigen vorliegenden Versuchen noch nicht sagen.

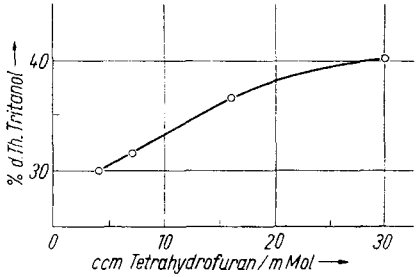


Fig. 1

Berechnet man vergleichshalber aus den Anfangskonzentrationen a und aus der gefundenen Menge Tritanol x die Geschwindigkeitskonstanten für den mono- und bimolekularen Verlauf der Bruttoreaktion, so erhält man die aus der folgenden Tab. zu entnehmenden Werte (t = 300 Min.):

Konz. (mMol/ml) a	x	$k_{mono} = \frac{2{,}3026}{t} \log \frac{a}{a-x}$	$k_{bi} = \frac{x}{t \cdot a\,(a-x)}$
0,250	0,0750	0,0012	0,006
0,143	0,0451	0,0013	0,011
0,0625	0,0229	0,0015	0,031
0,0333	0,0134	0,0017	0,067

Aus diesen errechneten Daten, denen nur die Bedeutung einer groben Näherung zukommt, läßt sich aber soviel mit Sicherheit entnehmen, daß eine bimolekulare Reaktion nicht vorliegen kann. Der leichte Gang der k_{mono}-Werte könnte mit der Annahme gedeutet werden, daß nicht die Einwage a für die Umlagerungsgeschwindigkeit bestimmend ist, sondern die Konzentration $\alpha \cdot a$ an dissoziierten Molekeln, die sich mit zunehmender Verdünnung vergrößert.

Darauf wiese auch der Befund von G. Wittig und W. Happe[19]) hin, daß die Lösungen der metallorganischen Verbindung nicht dem Lambert-Beerschen Gesetz gehorchen[26]). Da aber der Dissoziationsgrad auch im Zuge der Umlagerung mit sinkender Konzentration des metallierten Äthers zunehmen muß und als Variable bei der Ermittlung der Reaktionsordnung nicht in Rechnung gesetzt wurde, und da weiterhin möglich ist, daß nicht der monomolekulare Verlauf der Isomerisation, sondern der elektrolytischen Dissoziation als geschwindigkeitsbestimmender Vorgang erfaßt ist, bliebe die Ableitung der Reaktionsordnung problematisch, sofern tatsächlich die Umlagerung über die dissoziierte metallorganische Molekel erfolgt.

Abgesehen davon, daß diese Konsequenz im Widerspruch zu der Beobachtung steht, daß die Umlagerungsgeschwindigkeiten der metallierten Äther vom Lithium- zum Kalium-derivat hin kleiner werden, ist sie auch mit den Ergebnissen der Isomerisation in Pyridin als Lösungsmittel nicht in Einklang zu bringen. Wäre diese Auffassung zutreffend, dann sollte man erwarten, daß sich die Umlagerungen in Pyridin, das mit 12,5 eine größere Dielektrizitätskonstante als Tetrahydrofuran mit 7,3 besitzt, rascher als in Tetrahydrofuran vollziehen, da die Dissoziation in jenem Solvens begünstigt wird. Tatsächlich aber liegen die Verhältnisse anders.

In einer Lösung von metallischem Lithium in reinem Pyridin wurde der Benzpinakon-diphenyläther zum Lithium-benzhydryl-phenyläther aufgespalten[27]), der nach 5-stündigem Erhitzen auf 40° und bei der Aufbereitung 5% Tritanol neben 74% unverändertem Benzhydryl-phenyläther lieferte. Da der Lösungsprozeß des Metalls in Pyridin noch unklar ist und nachweislich nebenher Tetrahydro-dipyridyl[28]) gebildet wird, führte man in einem weiteren Ansatz die Spaltung in Tetrahydrofuran, die Isomerisation dagegen in Pyridin durch. Die Lösung war intensiver gefärbt als die gleicher Konzentration in Tetrahydrofuran, da die Ionenspaltung offenbar in jenem Solvens verstärkt wird[29]). Man erwärmte die Lösungen von je 5 mMol des metallierten Äthers in 25 ccm Solvens 5 bzw. 30 Stunden auf 40° und gelangte bei der Aufarbeitung zu den folgenden Resultaten:

---

[26]) Phenyl- und Benzyl-lithium zeigen in Äther bei wachsender Verdünnung eine Zunahme der Äquivalentleitfähigkeit (G. Kortüm u. E. Bieneck, noch unveröffentlicht).

[27]) Vgl. G. Wittig u. W. Happe, a. a. O.

[28]) B. Emmert, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2598 (1914); **49**, 1060 (1916).

[29]) Vgl. die analogen Beobachtungen und Überlegungen von K. Ziegler u. H. Wollschitt, Liebigs Ann. Chem. **479**, 123 (1930), beim Lösen von Tritylnatrium in Pyridin.

	5 Stunden in		30 Stunden in	
	Pyridin	Tetrahydrof.	Pyridin	Tetrahydrof.
Benzhydryl-phenyl-äther	72%	49%	29%	—
Tritanol	16%	30%	45%	84%
Diphenyl-methan	Spuren	—	4%	—
Phenol	Spuren	2%	10%	·6%
Insgesamt	88%	81%	88%—4%	90%

Danach bleiben also die Ausbeuten an Tritanol bei der Isomerisation in Pyridin wesentlich hinter denen in Tetrahydrofuran zurück. Daß die deutlich erkennbare Verlangsamung der Umlagerung nicht etwa durch eine Reaktion der metallorganischen Verbindung mit Pyridin[30]) vorgetäuscht wird, beweist die Isolierung der Umsetzungsprodukte in angenähert den gleichen Gesamtausbeuten wie aus den Ansätzen in Tetrahydrofuran.

Eine befriedigende Deutung dieser Erscheinungen läßt sich nach einer detaillierten Betrachtung des Dissoziationsvorganges geben, der die Isomerisation einleitet. Die Spaltung der metallorganischen Verbindung in Carbanion und Metallkation ist im Sinne des Gleichgewichts:

$$R—Me + |B \rightleftharpoons |R^{\ominus} + Me\text{-}B^{\oplus}$$

mit einer komplexen Bindung des Kations $Me^{\oplus}$ an eine Acceptormolekel |B gekoppelt. Da die unterschiedlichen Affinitäten von $|R^{\ominus}$ und |B zum Kation die Lage des Gleichgewichtes beeinflussen, ist nach allen Erfahrungen vorauszusehen, daß seine Verlagerung nach rechts hin in der Reihe der Solventien:

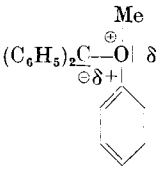
Benzol	Diäthyläther	Tetrahydrofuran	Pyridin
(DK 2,3)	(4,35)	(7,3)	(12,5)

gefördert wird. Zu dieser die Dissoziation auslösenden Komplexbildung $Me—B^{\oplus}$, die einer mit steigender Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels zunehmenden Solvatation des Metallkations entspricht, tritt als zweiter dissoziationsbestimmender Faktor die komplexe Addition des Metallkations an den Sauerstoff des metallierten Äthers, da auch er wie das Lösungsmittel über einsame Elektronenpaare verfügt[31]). Für die Dissoziation ist es ohne Belang, ob das Metallkation durch die Lösungsmitteldipole oder durch den Äthersauerstoff der eigenen Molekel vom Anionenrumpf abgezogen

[30]) Vgl. K. Ziegler u. H. Zeiser, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1847 (1930).
[31]) Vgl. S. V. Sunthankar u. H. Gilman, J. org. Chemistry **16**, 8 (1951); J. D. Roberts u. D. Y. Curtin, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1658 (1946).

wird; sie tritt in jedem Falle — mehr oder weniger stark — ein. Die koordinative Bindung von $Me^{\oplus}$ an den Sauerstoff des Anions:

zwingt diesem eine positive Ladung auf (Oxoniumstruktur), die seinen induktiven Effekt verstärkt[32]). Der entstehende Elektronenzug zum Sauerstoff hin lockert die Bindung zum Phenylrest[33]), der kationisch beweglich wird, da seine Positivierung:



entsprechend dem S. 149 entwickelten Schema die Verschiebung des Liganden vom Sauerstoff zum negativ geladenen Kohlenstoff einleiten kann.

Das Absinken der Isomerisationsgeschwindigkeit in Pyridin ist danach so zu erklären, daß die innere Komplexbildung (XII), die an und für sich im Bett der stoßenden Lösungsmittelmolekeln gefördert wird[34]), in Pyridin zurücktritt, da die Metallkationen bevorzugt am freien Elektronenpaar des Stickstoffs gebunden werden und damit dem Sauerstoff weniger zur Verfügung stehen.

Da also neben die Dissoziation des metallierten Äthers als zweiter Faktor die komplexe Bindung von $Me^{\oplus}$ an den Sauerstoff tritt, werden die Umlagerungsgeschwindigkeiten nicht allein von der Basizität des Lösungsmittels, sondern auch von der Natur des Metallkations abhängen. Auf dieser Basis läßt sich nun auch der Befund deuten, daß die Isomerisationsgeschwindigkeit der metallierten Äther ihr Maximum beim Lithiumderivat erreicht. Die magnesium- und zinkorganischen Verbindungen sind nicht zur Umlagerung befähigt, da — wie die farblosen Lösungen zeigen — keiner-

---

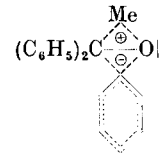
[32]) Vgl. C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", S. 71 (London, 1953).

[33]) Die kationische Beweglichkeit der Liganden in Oniumverbindungen beweisen ausgedehnte Untersuchungen von H. Meerwein u. Mitarb., J. prakt. Chem. [2] **147**, 257 (1937); **154**, 83 (1940).

[34]) Hierfür spricht die S. 155 beschriebene leichte Zunahme der Isomerisationsgeschwindigkeiten mit wachsender Verdünnung.

lei Neigung zur Abtrennung des Metallkations vom Carbanion vorhanden ist. Die Umlagerungsgeschwindigkeit sinkt vom Lithiumderivat zu den anderen alkalimetallorganischen Äthern wieder ab, da zwar die Dissoziationstendenz zunimmt, aber umgekehrt die Neigung der Metallkationen zur inneren Komplexbildung mit größer werdendem Ionenradius abnimmt. Das $Li^{\oplus}$ mit dem kleinsten Radius ist, wie auch Beispiele aus der anorganischen Chemie belegen, gegenüber den anderen Alkalimetallionen besonders zur Komplexbildung befähigt.

Nachdem die Möglichkeit ausgeschlossen wurde, daß sich der bewegliche organische Ligand bei der Ätherisomerisation intermediär als freies Ion aus dem Molekelverband ablöst, erhebt sich die Frage, ob sich der Übergang des Metallkations vom negativ geladenen Kohlenstoff zum Sauerstoff nicht ebenfalls im Kraftfeld der Molekel vollzieht. Die Vorstellung, daß die Bewegung des Metallkations vom Kohlenstoff zum Sauerstoff hin zeitlich mit der inversen Verschiebung des organischen Liganden zusammenfällt, findet ihren symbolischen Ausdruck in dem Übergangszustand[35]):

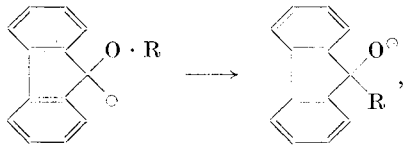


Danach handelt es sich um eine intramolekulare Umlagerung, die sich in Feldern größter Elektronendichte vollzieht. Die Inanspruchnahme des Metallkations von zwei benachbarten Atomen mit freien Dubletten erklärt auch, daß die innere Komplexbildung nicht völlig von den im großen Überschuß vorhandenen Lösungsmittelmolekeln unterdrückt wird.

Daß der 9-Fluorenyl-phenyläther im Gegensatz zum Benzhydryl-phenyläther bei seiner Metallierung nicht in das zu erwartende 9-Phenyl-fluorenol-(9) umgewandelt wird[11]), ist verständlich. Das bei der Abtrennung des sehr beweglichen Protons am 9-Kohlenstoffatom freiwerdende Elektronenpaar wird so stark in das ebene resonanzfähige Fluorensystem einbezogen, daß es für die Ausbildung des zur Isomerisation führenden Übergangszustandes nicht in dem Maße wie beim metallierten Benzhydryl-phenyläther zur Verfügung steht. Aus dem gleichen Grunde lagert sich der 9-Fluorenyl-methyläther[11]) sehr viel schwieriger als der Benzhydryl-methyläther[19]) in das isomere Carbinol um.

[35]) Vgl. D. J. Cram, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3863 (1949); S. Winstein u. K. C. Schreiber, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2165 (1952).

Fluorenyläther sind dann ebenfalls leicht zu isomerisieren:



wenn das wandernde R eine Allyl- oder Benzyl-gruppe darstellt[11]). Ihre auch sonst bekannte Beweglichkeit ist darauf zurückzuführen, daß die sich verschiebenden Allyl- bzw. Benzyl-Kationen bevorzugt durch Mesomerie stabilisiert werden[36]).

Die hier entwickelte Arbeitsthese, wonach bei der intraanionischen Isomerisation mehrere Effekte zusammenwirken, vermag die Gesamtheit der zunächst widersprechenden Resultate befriedigend zu deuten. Daß die Bedingungen bei der intrakationischen Umlagerung insofern einfacher zu durchschauen sind, als alle dissoziationsbegünstigenden Faktoren die Isomerisationsgeschwindigkeiten beschleunigen, dürfte in der verschiedenen Elektronenstruktur der beiden Isomerisationszentren begründet liegen. Die zur Umlagerung drängende Kraft, die von einem positiv geladenen Kohlenstoffatom ausgeht, ist viel größer als die eines Carbanions, da die Entfernung eines negativen Liganden eine Elektronenlücke am Kohlenstoff aufreißt und so zu sehr instabilen und äußerst wandlungsfähigen Gebilden führt. Demgegenüber bringt die Ausbildung eines freien Dubletts, die eine intraanionische Umlagerung einleitet, dem Kohlenstoffatom nur eine formale Minusladung, die es gegebenenfalls durch Heranziehen eines kationischen Liganden neutralisieren kann.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden unter hochgereinigtem Stickstoff durchgeführt. Die Lösungsmittel Äther und Tetrahydrofuran waren mit Natrium und danach mit Benzophenon-kalium völlig von Wasser und Alkohol befreit worden. Das verwendete Pyridin, das homologenfrei war, wurde über Ätzkali getrocknet und unter Stickstoff in das Schlenkrohr eindestilliert.

a) Untersuchungen am Benzhydryl-phenyläther

Darstellung. Bei der Umsetzung von Diphenyl-brom-methan, Natriumphenolat und Phenol in Äther nach P. Schorigin[37]) erhielt man nur 10% Benzhydryl-phenyläther. Zu besseren Resultaten führte die Anlehnung an eine Vorschrift zur Synthese des Phenoxy-fluorens[11]).

[36]) Siehe dazu D. Y. Curtin u. M. J. Fletcher, J. org. Chem. **19**, 352 (1954).
[37]) Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2508 (1926).

Zu einer Lösung von 24 g (0,25 Mol) frisch destilliertem Phenol in 75 ccm abs. Tetrahydrofuran gab man nach und nach 2 g (0,05 Grammatom) Kalium und ließ zu der homogenen Mischung 9,9 g (0,04 Mol) Diphenyl-brom-methan[38]) vom Schmp. 38—39° in 25 ccm Tetrahydrofuran zufließen. Nach 2-stündigem Kochen wurde das Tetrahydrofuran abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Natronlauge vom Phenol befreit. Nach Verjagen des Äthers erhielt man 5 g Benzhydryl-phenyläther vom Sdp. 226—236°/13. Ausbeute 48% d. Th., bezogen auf Diphenyl-brom-methan. Er schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 52,5—53°. Die erste und letzte Fraktion beim Chromatographieren seiner Lösung in Petroläther an Aluminiumoxyd zeigte den gleichen Schmp.

Umlagerungen

Mit Kaliumamid. In ein Schlenkrohr, das 10 mMol Kaliumamid in 20 ccm fl. Ammoniak[39]) enthielt, tropfte man eine Lösung von 1,3 g (5 mMol) Benzhydryl-phenyläther in 10 ccm abs. Äther, wobei die Mischung orangerot wurde. Nach dem Abdampfen des Ammoniaks fügte man noch 20 ccm abs. Äther hinzu und schmolz die orangefarbene Suspension im Schlenkrohr ein. Nach 14-stündigem Erhitzen auf 100° war sein Inhalt grünlich gefärbt. Nach Zersetzen mit Methanol, Waschen mit Natronlauge und Wasser und nach dem Verjagen des Äthers verblieb ein farbloser Rückstand, der nach dem Ausziehen mit Petroläther bei 156—159° schmolz und keine Schmp.-Depression mit Tritanol zeigte. Ausbeute 1,13 g = 87% d. Th. Der Schmp. 160—161° wurde nach Umkristallisation aus Äthanol erreicht.

Im Petrolätherauszug ließ sich Diphenyl-methan lediglich am Geruch erkennen. Aus der neutralisierten Natronlauge-Lösung fielen mit Bromwasser 0,02 g Tribrom-phenol vom Schmp. 87—90° aus; entspr. 1,0% d. Th. an Phenol[40]).

Ein zweiter Ansatz von 5 mMol Benzhydryl-phenyläther und 10 mMol Kaliumamid in 20 ccm Äther wurde nach Zugabe von 8 mMol Piperidin 28 Stunden lang auf 100° erhitzt, wobei die ursprünglich orangerote Farbe verschwand. Bei der Aufarbeitung, wie oben beschrieben, erhielt man 78% d. Th. an Tritanol vom Schmp. 158—160°. Aus dem Petrolätherauszug ließen sich 0,13 g = 10% d. Th. an Benzhydryl-phenyläther zurückgewinnen.

Mit Kalium-piperidid. In 75 ccm siedendem abs. Piperidin löste man unter Rühren 0,2 g Kalium, engte die Mischung auf 20 ccm ein und fügte 2,5 mMol Benzhydryl-phenyläther hinzu, wobei keine Färbung zu beobachten war. Nach 50-stündigem Erhitzen auf 100° wurden 97% d. Th. an dem Ausgangsäther zurückgewonnen[41]).

Mit Natriumamid. Zu 10 mMol Natriumamid in 20 ccm fl. Ammoniak[39]) fügte man 5 mMol Benzhydryl-phenyläther in 10 ccm Äther. Die sofort auftretende orange Färbung vertiefte sich nach orangerot, schlug aber beim Abdampfen des Ammoniaks nach grün um. Nach 14-stündigem Erhitzen auf 100° hatte sich ein grauschwarzes Pulver abgesetzt, während die Ätherlösung noch grün war. Bei der Alkoholyse und Aufarbeitung isolierte man 72% d. Th. an Benzhydryl-phenyläther vom Schmp. 44—48° (Mischprobe), der dem

[38]) J. F. Norris, R. Thomas u. B. M. Brown, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2959 (1910).

[39]) Zur Darstellung s. R. S. Yost u. C. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2326, (1947).

[40]) Ein gleicher Ansatz lieferte nach 5-stündigem Erwärmen auf 40°, wobei die Orangefärbung erhalten blieb, 81% d. Th. an Benzhydryl-phenyläther vom Schmp. 50,5—52,5° zurück.

[41]) Bei 5-stündigem Erwärmen von 5 mMol Benzhydryl-phenyläther und 10 mMol Lithium-diäthylamid in 20 ccm Äther auf 40° wurden 82% d. Th. an Ausgangsäther zurückerhalten.

Geruch nach Diphenyl-methan enthielt, und 16% d. Th. an Phenol, das über sein Tribrom-phenol vom Schmp. 86—92° nachgewiesen wurde.

Mit Lithiumamid. Eine Mischung von 10 mMol Lithiumamid in 40 ccm fl. Ammoniak[39]) und von 5 mMol Benzhydryl-phenyläther in 10 ccm abs. Äther nahm eine orangerote Farbe an, die beim Verjagen des Ammoniaks in gelbbraun umschlug. Nach 14-stündigem Erhitzen auf 100° erhielt man 76% d. Th. an Benzhydryl-phenyläther zurück (Geruch nach Diphenyl-methan) und 4% d. Th. an Phenol.

b) Umlagerung des Benzhydryl-p-tolyläthers

Zu 10 mMol Kaliumamid in 20 ccm fl. Ammoniak fügte man eine Lösung von 5 mMol Benzhydryl-p-tolyläther[42]) vom Schmp. 74,5—75,5° in 20 ccm abs. Äther, wobei eine Orangefärbung auftrat. Nach dem Absieden des Ammoniaks wurde die Mischung im abgeschmolzenen Rohr 17 Stunden lang auf 100° erhitzt. Der gelbe Inhalt wurde nach der Alkoholyse mit Natronlauge ausgezogen und vom Äther befreit. Das verbliebene Öl erstarrte beim Anreiben mit 5 ccm Petroläther und schmolz bei 64—69°. Die im Petroläther gelöste Substanz nahm man nach dem Verjagen des Lösungsmittels in Benzol auf und chromatographierte sie an Aluminiumoxyd. Hierbei ließen sich neben wenig Ausgangsprodukt noch 0,06 g Diphenyl-p-tolyl-carbinol herausarbeiten. Gesamtausbeute 1,06 g = 77% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther schmolz das Carbinol bei 78—79°.

Das Vergleichspräparat, das aus Benzophenon und p-Tolyl-lithium bereitet war[43]), zeigte in der Mischprobe mit dem Carbinol keine Schmelpunktspepression.

c) Untersuchungen am Benzpinakon-diphenyläther

Benzpinakon-diphenyläther wurde nach H. Wieland[21]) durch thermische Zersetzung von Dityrityl-peroxyd in Xylol unter Stickstoff in einer Ausbeute von 84% d. Th. hergestellt. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Benzol zeigte das Präparat den Zersetzungspunkt 221—222° (bei 215° eingetaucht). Keine Halochromie mit konz. Schwefelsäure.

$C_{38}H_{30}O_2$ (518,62)	Ber.	C 88,00	H 5,83
	Gef.	» 87,98	» 5,91

Metallspaltungen. Je 1,3 g (2,5 mMol) Benzpinakon-diphenyläther wurden in einer Suspension in 20 ccm abs. Tetrahydrofuran mit Lithium, Natrium und Kalium in dem einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres umgesetzt, in dessen Verbindungsrohr eine G-2-Fritte eingeschmolzen war. 0,5 g Lithium wurden in einem 5 mm breiten Band direkt in den Schenkel eingepreßt und dabei mit der Schere in 2—3 cm lange Stücke zerschnitten[44]); 1,6 g Natrium wurden feingepulvert eingetragen; 1,0 g Kalium als blanker Draht eingepreßt. Nach Zugabe von einigen Glasscherben schmolz man das Doppelrohr unter Kühlung i. V. ab und schüttelte es kräftig mit der Hand, bis der Benzpinakon-diphenyläther gelöst war. Hierzu wurden bei der Spaltung mit Lithium 20 Min., mit Natrium 15 Min. und mit Kalium 3 Min. benötigt[45]).

---

[42]) Dargestellt nach M. Busch u. R. Knoll, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 2254 (1927).

[43]) Vgl. D. R. Boyd u. F. J. Smith, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2332.

[44]) Lithium, das beim Aufbewahren unter abs. Äther seinen metallischen Glanz verloren hat, reagiert schlechter.

[45]) Als man einen Ansatz mit Kalium 10 Min. lang schüttelte, isolierte man 15% d. Th. an Diphenyl-methan und 26% Phenol (als Tribrom-phenol) neben 46% Benzhydryl-phenyläther (bezogen auf 5 mMol Benzhydryl-phenoxy-kalium).

Die dunkelbraunroten Lösungen der drei metallierten Benzhydryl-phenyläther wurden nun vom überschüssigen Metall filtriert, indem man den leeren Schenkel in warmes Wasser stellte, die Lösung auf die Fritte goß und das vorher erwärmte Rohr abkühlte. Die Lösungen konnten so in wenigen Sekunden durch die Fritte gezogen werden. Die nachfolgenden Titrationen mit 0,5n-methanolischem Tetrahydrofuran bis zur Entfärbung zeigten, daß sich an metallorganischer Verbindung 96% (Lithium), 79% (Natrium) und 83% (Kalium) gebildet hatten.

Nach Verjagen des Lösungsmittels, zuletzt i. V. bei 100° wurde der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen und das beim Abdampfen des Äthers verbleibende Öl mit wenig Petroläther digeriert. Man isolierte so an Benzhydryl-phenyläther 78% (Lithium), 80% (Natrium) und 76% (Kalium), bezogen auf die theoretisch zu erwartenden 5 mMol metallierten Benzhydryl-phenyläthers. Der schwerlösliche Ausgangsäther ließ sich in keinem Falle nachweisen. Aus den angesäuerten wäßrigen Lösungen wurde Phenol ausgeäthert, nach Verjagen des Äthers in Wasser gelöst und als Tribrom-phenol mit Bromwasser gefällt. Hierbei isolierte man 2% (Lithium), 2,5% (Natrium) und 5% (Kalium) an Phenol.

1,3 g Benzpinakon-diphenyläther in 20 ccm thiophenfreiem, mit Natrium getrocknetem Benzol wurden mit 1 g flüssiger Kalium-Natrium-Legierung 24 Stunden lang geschüttelt, wobei die nach einigen Minuten auftretende Gelbfärbung sich nach orangerot hin vertiefte. Nach weiterem 7-tägigen Schütteln hatte sich ein dunkelbrauner Niederschlag aus der fast farblosen Lösung abgeschieden. Nach der Zersetzung mit Methanol und Wasser wurde die benzolische Schicht vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand bei 11 Torr. destilliert. Ausbeute 0,72 g = 86% d. Th. an Diphenyl-methan vom Sdp. 127°. Es erstarrte beim Animpfen mit einem Vergleichspräparat. Aus der wäßrigen Lösung isolierte man 73% d. Th. an Phenol über Tribrom-phenol.

Isomerisationen. 3,62 g (7 mMol) Benzpinakon-diphenyläther in 60 ccm abs. Tetrahydrofuran wurden in der beschriebenen Weise mit 0,42 g Lithium 12 Min., mit 1,4 g Natrium 10 Min. und mit 2,4 g Kalium 4,5 Min. lang geschüttelt, wobei der Ausgangsäther in Lösung gegangen war. Die orangeroten Lösungen wurden innerhalb einer Minute durch die Fritte in den leeren Schenkel filtriert und dort 5 Stunden lang auf 40° im Höppler-Thermostaten gehalten. Um ein Abdunsten des Lösungsmittels zu vermeiden, wurde das Rohr mit dem überschüssigen Metall auf etwa 50° erwärmt. Die undurchsichtigen Lösungen hellten sich nach 10 Min. auf und waren nach 20 Min. wieder undurchsichtig wie die Ausgangslösungen. Die noch gefärbten Lösungen wurden mit 0,5n-methanolischem Tetrahydrofuran bis zum Farbumschlag titriert, wonach zu diesem Zeitpunkt an metallorganischer Verbindung noch 54% (Lithium), 61% (Natrium) und 57% (Kalium) vorlagen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die theoretisch bei der Spaltung des Benzpinakon-diphenyläthers zu erwartenden 14 mMol an metalliertem Benzhydryl-phenyläther.

Die wie oben durchgeführte Aufbereitung lieferte einen Rückstand, aus dem bei Zusatz von Petroläther das Tritanol fast rein ausfiel[46]; Ausbeuten 31% (Lithium), 11% (Natrium) und 8% (Kalium). Das Filtrat wurde vom Petroläther befreit und mit wenig Methanol digeriert, wobei der Benzhydryl-phenyläther auskristallisierte; Ausbeuten 51% (Lithium), 64% (Natrium) und 59% (Kalium). Diphenyl-methan ließ sich in allen drei Ansätzen nicht nachweisen. Das als Tribrom-phenol gefällte Phenol wurde zu 2% (Lithium), 4% (Natrium) und 9% (Kalium) nachgewiesen.

[46]) Nur das Tritanol aus dem Kaliumansatz ließ beim Umkristallisieren aus Äthanol in Alkohol unlösliche Anteile unbekannter Natur zurück.

Weitere Isomerisationen des Lithium-benzhydryl-phenyläthers[47])

Eine aus 2,08 g (4 mMol) Benzpinakon-diphenyläther und Lithium in 35 ccm abs. Tetrahydrofuran in der beschriebenen Weise bereitete Lösung von Lithium-benzhydryl-phenyläther wurde 42 Stunden lang auf 40° gehalten, wobei die ursprünglich organgerote Farbe sich zu einem Braungelb aufgehellt hatte. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rückstand lieferte nach dem Digerieren mit Petroläther 1,76 g = 84,5% d. Th. an Tritanol vom Schmp. 156,5—159°; nach Umkristallisation aus Äthanol 160—161° (Mischprobe). Im Petrolätherfiltrat ließ sich nach dem Einengen und Aufnehmen in Äthanol eine Spur Tetraphenyl-äthylen nachweisen. Aus der wäßrigen Lösung isolierte man über Tribrom-phenol 3% d. Th. an Phenol.

In dem einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres wurden 3,63 g (7 mMol) Benzpinakon-diphenyläther in 60 ccm Tetrahydrofuran, das über das gegenüber Benzophenon kaum flüchtige Bis-p-diphenylyl-keton und Kalium absolut gemacht und unter reinem Argon in den Schenkel eindestilliert war, ebenfalls unter Argon mit 0,6 g Lithium 30 Min. geschüttelt[48]). Die vom Metall abfiltrierte dunkelorangerote Lösung erwärmte man im Thermostaten 30 Stunden lang auf 40°, wobei zu Beginn (nach etwa 5 Min.) wieder eine vorübergehende Aufhellung der Lösung zu beobachten war. — Die am Ende schmutziggelbe Lösung hellte sich bei Zugabe von Methanol auf. Der beim Aufarbeiten anfallende wäßrige Extrakt zeigte einen Alkaligehalt von 101% d. Th. bezogen auf Lithium-benzhydryl-phenyläther an; aus ihm wurden über Tribrom-phenol 6% Phenol isoliert. Der Rückstand der ätherischen Schicht lieferte beim Behandeln mit Petroläther 3.04 g = 83,5% d. Th. an Tritanol vom Schmp. 155—159°.

Ein zweiter in der gleichen Weise durchgeführter Ansatz mit 10,9 g (21 mMol) Benzpinakon-diphenyläther, der in 180 ccm abs. Tetrahydrofuran mit 1,8 g Lithium nur 15 Min. lang geschüttelt war, enthielt noch Ausgangsäther. Denn nach 30-stündigem Erwärmen der orangeroten Lösung auf 40° und nach der üblichen Aufbereitung zeigte die wäßrige Schicht einen Alkaligehalt von 71% d. Th. bezogen auf den theoretisch zu erwartenden Lithium-benzhydryl-phenyläther an. Phenol wurde darin über Tribrom-phenol zu 18% d. Th. nachgewiesen. — In der Ätherphase blieb ein Anteil ungelöst, den man absaugte und als Benzpinakon-diphenyläther vom Zersetzungspunkt 216—218° identifizierte; Ausbeute 1,42 g = 13% d. Th. Das ätherische Filtrat lieferte nach dem Verjagen des Lösungsmittels und nach dem Digerieren mit Petroläther 5,10 g = 47% d. Th. an Tritanol vom Schmp. 150—157°; der Schmp. stieg beim Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff auf 159—161°. Aus der Mutterlauge sowie aus dem Petrolätherauszug blieben nach dem Verjagen der Solventien und nach der Aufnahme des Rückstandes in siedendem Äthanol insgesamt 0,9 g an Substanz ungelöst. Sie schmolz nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 176,5—177°.

$C_{32}H_{26}$ (410,53)	Ber.	C 93,61	H 6,38
	Gef.	» 93,57	» 6,26

Molgew. (nach Rast) 420.

---

[47]) Die S. 153 beschriebenen Isomerisationen des Lithium-benzhydryl-phenyläthers bei verschiedenen Konzentrationen wurden mit Einwagen von je 2,5 mMol Benzpinakon-diphenyläther in Tetrahydrofuran durchgeführt, das durch Kochen und Abdestillieren über Bis-p-diphenylyl-keton-kalium (unter Stickstoff) absolut gemacht worden war.

[48]) Apparative und experimentelle Einzelheiten s. R. Clausnizer, Dissertation Tübingen, 1954).

Eine Mischprobe mit Pentaphenyl-äthan vom Zersetzungspunkt 175 bis 176° ergab eine Schmp.-Depression. Eine Strukturaufklärung der fraglichen Verbindung war nicht möglich.

Umsetzungen des Lithium-benzhydryl-phenyläthers. Eine aus 2,08 g (4 mMol) Benzpinakon-diphenyläther in 35 ccm abs. Tetrahydrofuran mit 0,5 g Lithium unter Stickstoff bereitete Lösung von Lithium-benzhydryl-phenyläther wurde mit 1,7 g (12 mMol) Methyljodid umgesetzt, das sich in dem zugeschmolzenen Doppel-Schlenkrohr in einer Ampulle befand und durch Zertrümmerung der Ampulle mit einem elektromagnetisch bewegten Eisennagel freigemacht wurde[48]). Nach 5 Stunden wurde die jetzt hellgelbe Lösung unter Zusatz von etwas Methanol vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Wasser und Äther aufgenommen (Alkaligehalt der wäßrigen Schicht 2% d. Th.). Das beim Verjagen des Äthers verbleibende Öl, das beim Destillieren i. V. teilweise Phenol abspaltete, wurde zur Vervollständigung dieser Reaktion in Eisessig, dem einige Tropfen konz. Salzsäure zugefügt waren, 5 Min. gekocht. Dann wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert, mit Natronlauge gewaschen und der Äther verjagt. Bei der nachfolgenden Destillation (11 Torr.) gingen 1,17 g as. Diphenyl-äthylen als farbloses Öl vom Sdp. 139—142° über; Ausbeute 80% d. Th. Die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 4—6° zeigte keine Depression.

Zu der wie oben bereiteten Lösung von 5 mMol Lithium-benzhydryl-phenyläther in 20 ccm abs. Tetrahydrofuran fügte man unter Stickstoff 5 mMol Benzophenon. Die Mischung, die sich zunächst tiefgrün färbte, nahm im Laufe von 8 Tagen eine schmutziggraue Färbung an. Die Aufarbeitung lieferte 12,3% Benzpinakon-diphenyläther, während Tritanol in den Mutterlaugen nicht nachzuweisen war.

Isomerisationen in Pyridin: 0,06 g Lithium wurden in 25 ccm abs. Pyridin[49]) vom Sdp. 113,8—114° 3 Stunden lang geschüttelt, wobei eine ockergelbe Suspension in orangefarbener Lösung entstand. Der Niederschlag verschwand nach Zugabe von 2,5 mMol Benzpinakon-diphenyläther und nach weiterem Schütteln innerhalb einer Stunde, und es entstand eine intensiv dunkelrote Lösung. Nach 5-stündigem Erwärmen auf 40° zersetzte man den Rohrinhalt mit Wasser, zog das Lösungsmittel im leichten Vakuum ab und nahm den Rückstand in Äther und 2n-Salzsäure auf. Anschließend wurde das Phenol mit Natronlauge entzogen und über das Tribrom-phenol in Spuren nachgewiesen. — Nach dem Verjagen des Lösungsmittels aus der Ätherschicht und nach dem Digerieren des Rückstandes mit Petroläther erhielt man 0,06 g = 5% d. Th. an Tritanol vom Schmp. 153—158°. Aus dem Petrolätherfiltrat wurden nach dem Abdestillieren des Solvens und nach dem Anreiben mit wenig Methanol 0,96 g = 74% d. Th. an Benzhydryl-phenyläther vom Schmp. 50—53° isoliert (Mischprobe)[50]).

---

[49]) Gereinigt nach F. Arndt u. T. Serverge, Chemikerzeitung **74**, 140 (1950).

[50]) Die bei Umsetzung von 0,05 g Lithium in 25 ccm abs. Pyridin nach 3-stündigem Schütteln entstandene Suspension entwickelte beim Zersetzen mit Wasser nur Spuren von Wasserstoff. Bei Zugabe von 15 mMol Benzophenon zu einem weiteren Ansatz entstand eine tintenblaue Lösung, während der ockergelbe Niederschlag verschwand. Nach 8-tägigem Stehenlassen wurde die Mischung unter Rühren (unter Stickstoff) in 10-proc. Essigsäure eingetropft und ausgeäthert. Aus der ätherischen Schicht ließen sich durch Destillation bei 0,1 Torr 0,48 g = 73% d. Th. an Benzhydrol vom Sdp. 107—117° und Schmp. 65—66,5° (Mischprobe) von dem im Kolben verbleibenden Benzpinakon vom Schmp. 178—182° u. Zers. (Mischprobe) abtrennen; Ausbeute 0,06 g = 4% d. Th. — Aus dem essigsauren Auszug isolierte man 0,18 g 4,4'-Dipyridyl vom Schmp. 109—111°.

In einem zweiten Ansatz wurden 2,5 mMol Benzpinakon-diphenyläther mit 0,5 g Lithium in 20 ccm Tetrahydrofuran 15 Min. lang kräftig geschüttelt und die entstandene Lösung von Lithium-benzhydryl-phenyläther durch eine G-2-Fritte in den leeren Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres filtriert. Bei 25° destillierte man das Solvens innerhalb von 30 Min. in den anderen auf —70° gekühlten Schenkel zurück, wobei die metallorganische Verbindung in dunkelroten Kristallen verblieb. Nach dem Abtrennen des Schenkels mit Metall und Solvens samt Fritte wurden die letzten Reste des Tetrahydrofurans i. V. bei 35° innerhalb von 10 Min. entfernt, worauf 25 ccm abs. Pyridin eindestilliert wurden. Die tiefdunkelrote Lösung, die ihre Farbe nach 5-stündigem Erwärmen auf 40° nicht geändert hatte, arbeitete man in der oben beschriebenen Weise auf. Ausbeute an Tritanol vom Schmp. 155—158° 0,21 g = 16% d. Th.; an Benzhydryl-phenyläther vom Schmp. 48—50,5° 0,93 g = 72% d. Th.

Ein dritter Ansatz, der wie der zweite durchgeführt wurde und 30 Stunden auf 40° belassen worden war, lieferte 45% d. Th. an Tritanol vom Schmp. 156—159° und 29% d. Th. an Benzhydryl-phenyläther vom Schmp. 47—51°. Daneben wurden 4% d. Th. an Diphenyl-methan und 10% d. Th. an Phenol über Tribrom-phenol nachgewiesen.

(Abgeschlossen am 5. August 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

588. Band

Über Umlagerungen einiger β-Chlor-thioäther bei Substitution des Chlor-atoms

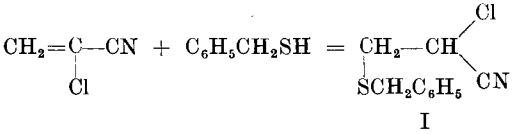
Von *Karl-Dietrich Gundermann*

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Münster/Westfalen)

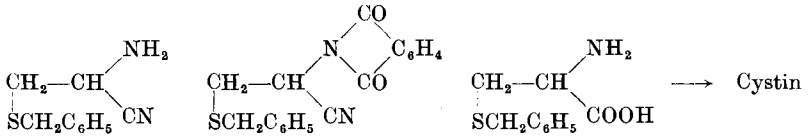
(Eingelaufen am 6. Juni 1954)

(Mit 7 Figuren im Text)

Vor einiger Zeit war über eine Synthese des Cystins berichtet worden, die vom α-Chlor-acrylnitril ausging und über folgende Umsetzungen verlaufen sollte[1]):



I

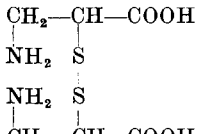


II III IV

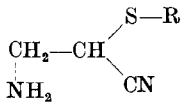
Die Identifizierung des Endproduktes dieser Reaktionsfolgen fußte seinerzeit hauptsächlich auf den erhaltenen Papierchromatogrammen. Diese erwiesen sich bei weiterer Untersuchung jedoch als

[1]) K. D. Gundermann u. F. Micheel, Liebigs Ann. Chem. **578**, 45 (1952)

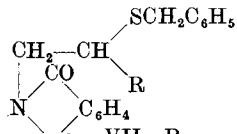
nicht schlüssig. Vielmehr zeigte sich, daß Cystin bzw. seine Vorstufen nur in geringem Umfange entstehen. Als Hauptprodukt erhält man Isocystin (V) bzw. die Vorstufen (VI), (VII) und (VIII).



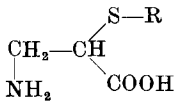
V



VI R = $-CH_2C_6H_5$
VIa R = $-C_2H_5$



VII R = —CN
VIIa R = $-COOCH_3$



VIII R = $-CH_2C_6H_5$
VIIIa R = $-C_2H_5$

Die Struktur der aus (I) erhaltenen Benzylmercapto-amino-propionsäure wurde wie folgt bewiesen:

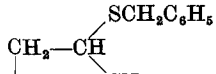
Entschwefelung mit Raney-Nickel ergab β-Alanin. Das N-Acetyl-Derivat war nicht identisch mit S-Benzyl-N-acetyl-cystein, welches aus natürlichem l-Cystin dargestellt worden war. Dagegen erwies sich die Aminosäure bezüglich ihres N-Acetyl-Derivates, ihres Papierchromatogramms und ihres Ultrarot-spektrums identisch mit dem Umsetzungsprodukt aus α-Brom-β-amino-propionsäure[2]) und Natrium-benzylmercaptid.

Alle bisherigen Befunde deuten nun darauf hin, daß das Addukt aus α-Chlor-acrylnitril und Benzylmercaptan die schon früher[1]) ohne experimentellen Beweis angenommene Struktur I hat. So konnte durch Umsatz von α-Oxy-β-benzylmercapto-propionitril (IX[3]) mit PCl_5 in Benzol ein mit dem Addukt identisches Chlor-benzylmercapto-propionitril erhalten werden, wenn auch infolge der schwer durchführbaren Reinigung nur etwa 10% d. Th. Aus dem Rohprodukt konnte jedoch, wie weiter unten ausgeführt ist, VIII in relativ guter Ausbeute dargestellt werden.

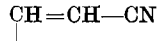
Ferner ließ sich aus dem Addukt nur schwer mit Natrium-acetat Chlorwasserstoff abspalten: in siedendem Methanol oder Pyridin wurde nach 2 Stunden erst eine HCl-Elimination von 6 bzw. 16% d. Th. beobachtet. Dies spricht ebenfalls für ein zur Nitrilgruppe α-ständiges Cl-Atom; hätte das Addukt nicht die Struktur I, sondern die isomere X, so müßte daraus erheblich leichter HCl abgespalten werden können.

[2]) A. Schöberl u. H. Braun, Liebigs Ann. Chem. **542**, 274 (1939).
[3]) O. Gawron u. A. J. Glaid, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3232 (1949).

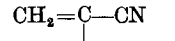
Mit Triäthylamin in siedendem Benzol erhält man dagegen recht glatt β-Benzylmercapto-acrylnitril (XI). Die β-Stellung der Benzylmercapto-Gruppe in diesem Produkt erscheint dadurch erwiesen, daß es nicht mit flüssigem Ammoniak reagiert; läge α-Benzyl-



X



XI

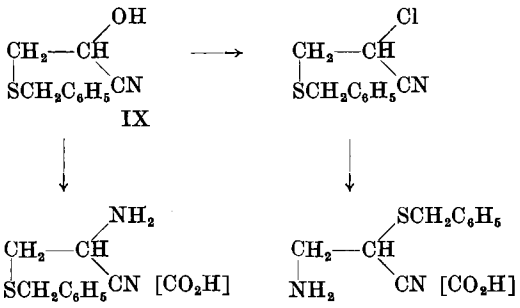


XII

mercapto-acrylnitril (XII) — durch HCl-Abspaltung aus X — vor, so wäre Addition von NH_3 zu VI zu erwarten. In einer späteren Mitteilung wird gezeigt werden, daß dies bei XII in der Tat der Fall ist. XI kann auch durch direkten Umsatz von Benzylmercaptan, α-Chlor-acrylnitril und Triäthyl-amin in guter Ausbeute erhalten werden. Dies erinnert an die von Mowry[4]) beschriebene Reaktion von α-Chlor-acrylnitril bzw. α-Chlor-acrylsäure-ester mit Kaliumcyanid zu den entsprechenden β-Cyan-acrylsäure-Derivaten.

Die zur Zeit noch nicht abgeschlossenen ultrarot-spektrographischen Untersuchungen, die an Hand der Spektren von Substanzen mit zu einer Nitril-gruppe α- oder β-ständigen Chlor-atomen usw. den Strukturbeweis für I weiter erhärten sollen, fügen sich bisher ebenfalls in das durch die beschriebenen Umsetzungen erhaltene Bild ein.

Somit muß also die Substitution des Chlor-atoms in I unter Umlagerung der Thioäther-Gruppe stattgefunden haben. Daß sich die Benzylmercapto-Gruppe überhaupt umlagern kann, geht zweifelsfrei aus der Tatsache hervor, daß α-Oxy-β-benzylmercapto-propionitril (IX) sowohl in S-Benzyl-cystein — auf dem Wege der Synthese von Gawron und Glaid[3]) — als auch in S-Benzyl-iso-cystein — auf dem Wege über das Chlor-nitril (I) — überführt werden kann.

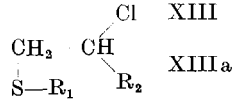


IX

[4]) D. T. Mowry, Chem. Reviews **42**, 189 (1948).

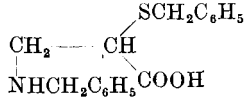
Verwendete man dabei für den letzteren Weg das rohe Umsetzungsprodukt aus IX und PCl_5, so betrug die Gesamtausbeute an VIII etwa 30% d. Th., bezogen auf den zur Darstellung von IX eingesetzten Benzylmercapto-acetaldehyd.

Der I entsprechende Methylester (XIII) zeigte analoge Umlagerungen, z. B. mit Kalium-phthalimid zu VII A. Er wurde wegen der im Vergleich zu I merklich größeren Reaktionsfähigkeit des Cl-Atoms herangezogen und ließ sich in guter Ausbeute aus Benzylmercaptan und α-Chlor-acrylsäure-methylester in Gegenwart von Natriummethylat darstellen.



XIII $R_1 = -CH_2C_6H_5$, $R_2 = -COOCH_3$

XIIIa $R_1 = -C_2H_5$, $R_2 = -CN$



(XIV)

Von Interesse war der Umsatz von XIII mit Benzylamin, und zwar zum Vergleich mit α-Brom-β-oxy-propionsäure-ester. Dieser gibt nach A. M. Mattocks und W. Hartung[5]) mit Benzylamin normale Substitution zur entsprechenden α-Benzylamino-Verbindung, während mit Natrium-azid nach H. Bretschneider und N. Karpitschka[6]) Substitution unter Umlagerung zur α-Oxy-β-azido-Verbindung erfolgt; vgl. auch die schon älteren Befunde von P. Melikoff[7]) über die Einwirkung von Ammoniak auf α-Chlor-β-oxy-propionsäure, die ebenfalls Iso-serin ergibt.

Aus XIII und Benzylamin entstand jedoch nach Hydrolyse des Umsetzungsproduktes N,S-Dibenzyl-iso-cystein (XIV), dessen Struktur sich aus der Einwirkung von Raney-Nickel ergab: man erhielt β-Benzylamino-propionsäure und β-Alanin.

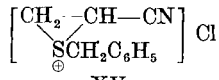
Daß schließlich die Umlagerungen nicht auf Benzyl-thioäther beschränkt sind, zeigte die Reaktion des ebenfalls analog I glatt darstellbaren α-Chlor-β-äthylmercapto-propionitrils (XIII A) mit Ammoniak und anschließende Hydrolyse: man erhielt S-Äthyl-iso-cystein (VIII A).

Die geschilderten Umlagerungsreaktionen verlaufen wahrscheinlich über Äthylen-sulfoniumsalze, wie sie von R. C. Fuson und Mitarbeitern[8]) bei anderen Isomerisierungen von Thioäther-Derivaten angenommen worden sind. I ergäbe dann z. B. intermediär XV.

---

[5]) J. biol. Chemistry **165**, 501 (1946).
[6]) Mh. Chem. **84**, 1043 (1953).
[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 2153 (1880) u. frühere Arbeiten.
[8]) R. C. Fuson, C. C. Price u. D. M. Burness, J. org. Chemistry **11**, 475 (1946).

Im weiteren Sinne handelt es sich um die Teilnahme einer Nachbargruppe an einer Substitutionsreaktion (vgl. die Arbeiten von S. Winstein und Mitarbeitern[9])). Durch die polaren Substituenten



XV

(—CN, —$COOCH_3$) wird aber offenbar bewirkt, daß der Ring in XV und analogen Intermediärprodukten weitaus bevorzugt zwischen der unbesetzten CH_2-Gruppe und dem Schwefel-atom durch den neuen Substituenten wieder aufgesprengt wird, während bei den von Fuson und Mitarbeitern[8]) beobachteten Umlagerungen bei Umwandlung von Thioäther-alkoholen in die entsprechenden Chloride der Dreiring zwischen dem S-Atom und einem sekundären C-Atom leichter aufging als zwischen S-Atom und einem primären C-Atom.

Neben der Isomerisierung beobachtete man in so geringem Umfange normale, d. h. nach dem Prinzip der kleinsten Strukturänderung verlaufende Substitution, daß lediglich die Papierchromatogramme der Hydrolysat-Mutterlaugen das Auftreten von Cystein-Derivaten anzeigten.

Eine weitere Nebenreaktion stellte die Elimination von HCl aus I, VI A und XIII dar. Über die dabei entstehenden Produkte sowie über die nach den bisher erhaltenen Befunden ebenfalls unter Umlagerung verlaufende thermische HCl-Abspaltung sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

Um nun die HCl-Elimination möglichst auszuschalten, zog man das neutral reagierende Saccharin-natrium zu den Substitutionsversuchen heran. Es zeigte sich, daß besonders I, aber auch XIII merklich langsamer mit Saccharin-natrium reagierten als etwa mit Kalium-phthalimid:

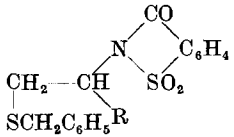
Umsatz mit	Kalium-phthalimid	Saccharin-natrium
(I)	~ 40% (2 Stdn.)	6% (2 Stdn.)
(XIII)	53% (40 Min.)	42% (2 Stdn.)

(Lösungsmittel: Dimethyl-formamid)

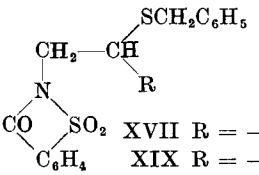
Auch hier wurde HCl-Elimination neben der Substitution beobachtet. Das Bemerkenswerte jedoch war, daß die normale Substitution deutlich stärker in Erscheinung trat als bei den eben beschriebenen Umsetzungen. Denn die erhaltenen Gemische der

[9]) J. Amer. chem. Soc. **70**, 816 (1948); Bull. Soc. chim. France, Mém. (5), **18**, C 55—61 (1951); Chem. Zbl. **1953**, 5316.

Benzoesulfimido-benzylmercapto-Derivate bestanden jeweils zu etwa 25% aus XVI bzw. XVIII und zu 75% aus XVII bzw. XIX.



XVI R = —CN
XVIII R = —$COOCH_3$



XVII R = —CN
XIX R = —$COOCH_3$

Da diese Gemische bisher nur als Sirupe — jedoch im Falle der Ester mit der richtigen analytischen Zusammensetzung — isoliert werden konnten, wurde keine Trennung der Isomeren vorgenommen. Deren Anteil wurde vielmehr durch quantitative Auswertung der Ultrarot-Spektren der Gemische aus den Benzylmercapto-amino-propionsäuren IV und VIII erschlossen, welche man durch Hydrolyse erhielt. (Näheres im Versuchsteil).

Die präparative Trennung von S-Benzyl-cystein und S-Benzyl-iso-cystein, die so gemeinsam anfielen, gelang schließlich durch fraktionierte Elution aus einer Kationen-austauscher-Säule mit Natrium-chlorid-Lösung. Dabei wurde erwartungsgemäß das Cystein-Derivat (IV), das als α-Aminosäure mit Sicherheit einen geringeren $pK(NH_3^+)$-Wert hat als das Iso-cystein-Derivat (VIII) als β-Amino-Säure, stärker durch die Na^+-Ionen verdrängt. Für die Aufarbeitung einfacher wäre Elution mit Ammoniak oder Natronlauge, aber in beiden Fällen kristallisierten die beiden Aminosäuren auch in der geheizten Säule[10]) aus; man erhielt dann keine Trennung.

Es wurden bisher keine Versuche unternommen, den durch längeres Kochen mit Essigsäure-Salzsäure erzielten, mit etwa 30% d. Th. nur mäßigen Umfang der Hydrolyse der Saccharin-Derivate zu verbessern, weil man z. B. bei Anwendung von Phenol-Bromwasserstoff-säure[11]) auch teilweise Abspaltung der Benzylgruppe vom Schwefelatom nach früheren Beobachtungen[1]) erwarten mußte und damit die Trennung der Isomeren und ihr Nachweis erschwert worden wäre. Während nämlich S-Benzyl-cystein (IV) und S-Benzyl-iso-cystein (VIII), wie die Fig. zeigt, papierchromatographisch klar zu unterscheiden sind, trifft dies für Cystin und Iso-cystin, wie eingangs angedeutet, nicht zu, weil sich ihre R_f-Werte in verschiedenen bisher untersuchten Lösungsmittelgemischen kaum unterschieden.

[10]) S. M. Partridge u. R. C. Brimley, Biochem. J. **48**, 313 (1951).
[11]) H. R. Snyder u. R. E. Heckert, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2006 (1952).

Die gute Zugänglichkeit von α-Chlor-propionsäure-Derivaten mit β-ständiger Schwefel-funktion und die durch die Umlagerungen sich ergebenden Probleme der Reaktionslenkung, die über das spezielle Gebiet der Cystin-Synthese hinausgehen, lassen eine weitere Bearbeitung angezeigt erscheinen.

Herrn Professor Micheel danke ich für die Förderung dieser Arbeit. Die ultrarot-spektrographischen Untersuchungen verdanke ich Herrn Dr. van de Kamp, einen Teil der Papierchromatogramme Herrn Dr. Schweppe.

Ferner danke ich der Gesellschaft zur Förderung der Westfälischen Wilhelms-Universität für die Unterstützung der Untersuchung.

Durch die Liebenswürdigkeit der Chemische Werke Hüls stand mir Acrylnitril zur Verfügung, und den Farbenfabriken Bayer-Leverkusen bin ich sehr zu Dank verpflichtet für die Herstellung einer größeren Menge α-Chlor-acrylnitril.

Beschreibung der Versuche

α-Chlor-β-benzylmercapto-propionitril (I)

a) Die früher[1]) veröffentlichte Darstellung wurde entsprechend der Darstellung von XIII A etwas abgeändert und dadurch verbessert. n_D^{45} 1,5591.

b) 28,2 g rohes α-Oxy-β-benzylmercapto-propionitril (IX)[3]) wurden in 30 ccm trockenem Benzol unter kräftigem Rühren bei Zimmertemp. mit 24,3 g PCl_5 unter Feuchtigkeitsausschluß[12]) langsam versetzt. Man ließ über Nacht stehen und erwärmte dann noch 1 Stunde unter Rühren auf 50° (Bad). Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wurde unter Rühren in 120 ccm Eiswasser gegossen. Man schüttelte noch 5 Min. durch und trennte die Benzolschicht ab. Die wäßrige Phase wurde noch 2-mal mit je 50 ccm Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten Benzolauszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet.

Von dem nach Abdampfen des Benzols hinterbleibenden braunen Öl waren etwa 75% unter teilweiser Zersetzung destillierbar.

Hauptfraktion: Sdp. 140–147/0,6, Ausb. 17,85 g.

Gef. Cl 15,07 Ber. für I 16,75

Fig. 1
Lösungsmittelgemisch: n-Butanol-Pyridin-Wasser 3:1:1.
Papier: Whatman Nr. 1.
Absteigendes Chromatogramm.
1. S-Benzyl-cystein
2. S-Benzyl-isocystein aus I
3. S-Benzyl-isocystein aus α-Brom-β-amino-propionsäure
4., 5. Isomerengemische aus der Hydrolyse von Saccharin-Derivaten
6. α-Alanin
7. β-Alanin

$\frac{R_f \text{ S-Benzyl-cystein}}{R_f \text{ S-Benzyl-iso-cystein}} = 1{,}08—1{,}12$

Das Herausfraktionieren von analysenreinem I gelang nur unter großen Verlusten. Man erhielt bei der dritten Fraktionierung ein Produkt vom Sdp. 125 bis 130°/0,4 (2,5 g), das beim Animpfen mit I kristallisierte. Durch Aufstreichen auf Ton wurden die Kristalle von wenig anhaftendem Öl befreit und schmolzen dann bei 43—45°.

$C_{10}H_{10}NSCl$ (211,7) Ber. Cl 16,75 Gef. Cl 16,30

[12]) S. M. Mc Elvain u. B. Fajardo-Pinzón, J. Amer. chem. Soc. **67**, 690 (1945).

c) 16,5 g rohes IX, dargestellt aus 14,3 g Benzylmercapto-acetaldehyd[3]) wurden mit 14,5 g PCl_5 wie unter b) beschrieben, jedoch unter Eiskühlung versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 30 Min. weiter unter Eiskühlung gerührt, dann langsam auf 50° erwärmt. Nach weiteren 30 Min. beobachtete man keine HCl-Entwicklung mehr. Die Aufarbeitung ergab 15 g Rohprodukt, das nicht destilliert, sondern gleich mit fl. NH_3 zu VIII umgesetzt wurde, von dem 5,0 g, 29,4% d. Th. erhalten wurden.

α-Chlor-β-äthylmercapto-propionitril (XIII A)

15,5 g = 18,3 ccm Äthylmercaptan wurden mit 0,3 g Natrium-methylat versetzt, die Mischung auf 0° abgekühlt und hierzu unter Rühren 29 g α-Chlor-acrylnitril zugetropft, wobei die Temp. durch Eiskühlung bei etwa 30—40° gehalten wurde. Man ließ über Nacht stehen, filtrierte und fraktionierte den nach Abdest. von Mercaptan und α-Chlor-acrylnitril verbleibenden Rückstand. Das Hauptprodukt siedete bei 101—103°/12. Ausb. 27,6 g, 74% d. Th. Zur Analyse wurde nochmals fraktioniert. Sdp. 100,5—102/12.

Farbloses, mercaptanartig und stechend riechendes Öl, mischbar mit allen üblichen Lösungsmitteln. Einige Präparate setzten beim Stehen geringe Mengen einer farblosen, flockigen Substanz ab, die nicht untersucht wurde.

C_5H_8NSCl (149,64)	Ber.	C 40,13	H 5,39	N 9,36	S 21,42	Cl 23,69
	Gef.	» 40,02	» 5,52	» 9,61	» 21,65	» 22,77

n_D^{20} 1,4992.

α-Chlor-β-benzylmercapto-propionsäure-methylester (XIII)

30,0 g Benzylmercaptan, 0,6 g Natrium-methylat und 36 g frisch i. V. dest. α-Chlor-acrylsäure-methylester (dargestellt nach E. Fackler[13]) oder nach G. S. Marvel und J. C. Cowan[14]) wurden analog der Darst. für XIII A umgesetzt. Hauptprodukt: Farbloses, bei 132—135°/0,4 siedendes Öl, Ausb. 45,47 g, 77% d. Th. Zur Analyse wurde nochmals fraktioniert.

Dickflüssiges, esterartig riechendes Öl, mischbar mit allen üblichen Lösungsmitteln.

$C_{11}H_{13}O_2SCl$ (244,73)	Ber.	C 53,98	H 5,35	S 13,10	Cl 14,49
	Gef.	» 54,01	» 5,21	» 13,57	» 14,07

n_D^{20} 1,5537.

β-Benzylmercapto-acrylnitril (XI)

a) Aus I durch HCl-Abspaltung mit Triäthylamin.

11,74 g I wurden mit 25 ccm wasserfreiem Triäthylamin in 25 ccm Benzol 3 Stunden auf dem Dampfbade erwärmt. Dann wurde vom Triäthyl-ammoniumchlorid (6,95 g, 91,5% d. Th.) abgesaugt, das überschüssige Triäthylamin durch Abdestillieren bzw. Ausschütteln der Benzollösung des Reaktionsproduktes mit Salzsäure entfernt und der Abdampf-Rückstand der mit Natriumsulfat getrockneten Benzollösung fraktioniert.

4,75 g, 49% d. Th. Hauptprodukt vom Sdp. 133—134°/0,5. Zur Analyse wurde nochmals fraktioniert.

$C_{10}H_9NS$ (175,25)	Ber.	C 68,53	H 5,18	N 7,99
	Gef.	» 68,25	» 5,28	» 8,00

n_D^{20} 1,6101.

---

[13]) Diplomarbeit, München 1946.

[14]) J. Amer. chem. Soc. **61**, 3158 (1939).

Mischbar mit allen üblichen Lösungsmitteln. Bei Zugabe von Brom-Eisessig zur Lösung von XI in Eisessig erfolgte keine Entfärbung. Umsatzversuche mit fl. Ammoniak ergaben keine basischen Produkte.

b) Direkt aus α-Chlor-acrylnitril, Benzylmercaptan und Triäthylamin.

Ein Gemisch von 37 g frisch dest. α-Chlor-acrylnitril, 52,4 g Benzylmercaptan und 80 ccm wasserfreiem Triäthylamin wurde über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen. Danach gab man 100 ccm Benzol zu dem dunklen Gemisch, in dem sich reichlich Triäthyl-ammoniumchlorid abgeschieden hatte, und erwärmte noch 3 Stunden unter Rückfluß auf dem Dampfbad. Aufarbeitung wie unter a) angegeben.

Ausb. an einmal fraktioniertem Hauptprodukt 54,9 g, 74% d. Th., Sdp. 140 bis 145°/0,8. Zur Reinigung wurde nochmals fraktioniert. Sdp. 133—134°/0,5.

Ber. N 7,99 Gef. N 8,06

n_D^{20} 1,6101.

α-*Benzylmercapto*-β-*amino-propionitril* (VI) *und S-Benzyl-iso-cystein* (VIII)

Aus I mit flüssigem Ammoniak und anschließender Hydrolyse; Versuchsbedingungen vgl. [1]).

In der Mutterlauge des rohen S-Benzyl-isocysteins kann man nach Entfernung der anorganischen Salze mittels Kationen-Austauscher papierchromatographisch kleine Mengen S-Benzyl-cystein (IV) nachweisen.

S-Benzyl-N-acetyl-isocystein

1,0 g S-Benzyl-isocystein (VIII) wurden in 5 ccm n-Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 1,54 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt. Man erwärmte anschließend 3 Stunden auf 50°, verdünnte mit 5 ccm Wasser und säuerte mit Salzsäure an: beim Anreiben farblose Kristalle, die nach Stehen über Nacht im Kühlraum abgesaugt wurden; 0,96 g, 80% d. Th. Zur Analyse wurde noch 2-mal aus 60-proc. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 120—121°. In Wasser schwer, in Äthanol und Chloroform leicht lösliche Blättchen oder schmale Prismen.

$C_{12}H_{15}O_3NS$ (253,31)	Ber.	C 56,89	H 5,97	N 5,53	S 12,66
	Gef.	» 55,98	» 5,86	» 5,88	» 12,62

Das isomere S-Benzyl-N-acetyl-d,l-cystein schmilzt bei 158° [15]).

β-*Alanin aus VIII*

2 g S-Benzyl-iso-cystein wurden in 20 ccm Wasser suspendiert und mit 12 g feuchtem Raney-Nickel 4 Stunden auf dem Dampfbade unter Schütteln erwärmt. Die filtrierte, schwach bläuliche Lösung wurde mit etwas $(NH_4)_2S$-Lösung von Schwermetall-ionen befreit. Eindampfen des Filtrates ergab einen Sirup (410 mg, 49% d. Th.), der beim Anreiben mit wenig Methanol durchkristallisierte.

Die Kristalle wurden papierchromatographisch und durch Überführung in das Benzoyl-Derivat vom Schmp. 122° als β-Alanin identifiziert. Der Mischschmp. mit N-Benzoyl-β-alanin zeigte keine Depression.

Iso-cystin (V) *aus* (VIII)

2,05 g VIII wurden in etwa 50 ccm flüssigem Ammoniak unter kräftigem Rühren solange mit Natrium-Stückchen (etwa 0,7 g) versetzt, bis die tiefblaue Farbe 5 Min. lang bestehen blieb. Den nach Abdampfen des Ammoniaks verbleibenden Rückstand überschichtete man mit Äther und gab bei starker Außenkühlung tropfenweise konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion hinzu (p_H-Wert 1).

---

[15]) O. Süs, Liebigs Ann. Chem. **559**, 92 (1948).

Dann wurde i. V. zur Trockne gedampft und der Salzrückstand mehrmals mit abs. Äthanol ausgezogen, bis er nur noch schwache $FeCl_3$-Reaktion zeigte. Der Eindampfrückstand der alkoholischen Auszüge bestand aus durch geringe Mengen anorganischer Salze verunreinigtem Iso-cystein-hydrochlorid, das bald durchkristallisierte. Ausb. 1,49 g (Theorie 1,51 g).

Aus dem rohen Isocystein-hydrochlorid wurde nach der Methode von Schöberl und Braun[2]) Iso-cystein dargestellt. In schönen rhombischen Blättchen erhielt man V, wenn man Isocystein-hydrochlorid in möglichst wenig Wasser löste, mit Jod in Schwefelkohlenstoff[16]) zu V oxydierte und dann die wäßrige Phase mit soviel festem Natriumacetat versetzte, bis der p_H-Wert etwa 4 betrug. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank schied sich eine kleine Menge (10% d. Th.) gut kristallisiertes V ab, die nach Waschen mit wenig Wasser analysenrein war.

$C_6H_{12}O_4N_2S_2$ (240,3) Ber. N 11,66 Gef. N 11,84

Der Zers.Punkt hängt stark von der Geschwindigkeit des Erhitzens ab; gefunden wurde 210° (unkorr.).

Aus der Mutterlauge der Spitzenfraktion erhielt man durch vorsichtigen Alkohol-Zusatz die Hauptmenge in Drusen von feinen Kristallnadeln. Gesamtausbeute 0,58 g, 50% d. Th.

VIII *aus α-Brom-β-amino-propionsäure*

750 mg α-Brom-β-amino-propionsäure-hydrobromid[2]) wurden in 1,2 ccm Wasser gelöst und mit etwa 3 ccm n-Natronlauge genau neutralisiert. Hierzu gab man die trübe Lösung von 370 mg Benzylmercaptan in einer aus 240 mg NaOH und 1,8 ccm Wasser bereiteten Natronlauge. Man schüttelte gut durch und ließ über Nacht stehen. Die öligen Bestandteile wurden mit Benzol ausgeschüttelt und die wäßrige Phase mit 25-proc. Essigsäure bis zum p_H-Wert 4—5 angesäuert: auf Reiben kamen farblose Kristalle, 220 mg, 35% d. Th. Zur Analyse wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 209—213° (korr.; Zers.). Zum Papierchromatogramm vgl. Fig. 1. Zers.Pkt. unkorr. 202—206°.

$C_{10}H_{13}O_2NS$ (211,27)	Ber.	C 56,85	H 6,20	N 6,63
	Gef.	» 56,27	» 6,26	» 6,55

N-Acetyl-Derivat $C_{12}H_{15}O_3NS$ (253,31) Ber. N 5,53 Gef. N 5,58

Schmp. 120—121°, Mischschmp. mit dem N-Acetyl-Derivat der über I erhaltenen Benzylmercapto-amino-propionsäure zeigte keine Depression.

α-Benzylmercapto-β-phthalimido-propionitril (VII)

durch Umsatz von I mit Kalium-phthalimid:

a) In der Schmelze; Versuchsangaben vgl. [1]).

b) In Dimethyl-formamid nach J. C. Sheehan und W. A. Bolhofer[17]).

6,5 g I wurden mit 6,23 g trockenem Kalium-phthalimid in 33 ccm frisch dest. Dimethyl-formamid unter Rühren 2 Stunden auf dem Dampfbade erwärmt. Schon in der Kälte färbte sich das Gemisch bräunlich und war am Ende der Reaktion tief dunkelbraun. Man versetzte mit 20 ccm Chloroform und goß die Mischung in 100 ccm Wasser. Die wäßrige Phase wurde noch 2-mal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 50 ccm 0,5 n-Natronlauge, danach nochmals mit 50 ccm 0,2 n-Natronlauge vom

[16]) S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 639 (1905).
[17]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 2786 (1950).

reichlich entstandenen Phthalimid befreit, schließlich mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroforms blieben 6,31 g eines braunen Öls, welches zur Entfernung von Benzylmercapto-acrylnitril (wahrsch. XI; am Geruch erkennbar) mit Petroläther (insges. 100 ccm) mehrmals ausgerieben wurde. Das Petroläther-Unlösliche stellte ein rohes Gemisch von VII und wenig α-Phthalimido-β-benzyl-mercapto-propionitril (III) dar, wie die Hydrolyse ergab.

Ausb. 4,24 g, 42% d. Th. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol erhält man reines VII vom Schmp. 97—98°*).

α-Benzylmercapto-β-phthalimido-propionsäure-methylester (VII A)

Aus 5,0 g XIII, 4,3 g Kalium-phthalimid und 25 ccm Dimethylformamid durch 40 Min. Erhitzen auf dem Dampfbad. Dabei ging die Farbe des Gemisches langsam in gelbbraun über, blieb aber bedeutend heller als bei der Darstellung von VII beobachtet wurde. Die Aufarbeitung analog VII ergab einen gelblichen Sirup, der spontan kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Methanol wurden 3,8 g (VII A), 52,5% d. Th. erhalten. Schmp. 97°. Leichtlöslich in Chloroform und Benzol, schwerlöslich in kaltem Äthanol.

$C_{19}H_{17}O_4NS$ (355,39)	Ber.	C 64,21	H 4,82	N 3,94	S 9,02	OCH_3 8,73
	Gef.	» 64,00	» 4,71	» 3,90	» 8,74	» 8,60

Die Mutterlauge des Rohproduktes enthielt kleine Mengen des (III) entsprechenden Methyl-Esters, nachgewiesen durch das Papierchromatogramm des Hydrolysates.

Umsetzungen von I *und* XIII *mit Saccharin-natrium, Hydrolyse zu Gemischen von S-Benzyl-iso-cystein* (VIII) *und S-Benzyl-cystein* (IV), *Trennung von* IV *und* VIII

Gemisch von (XVI) und (XVII)

10,6 g I wurden mit 10,25 g bei 150° getrocknetem Saccharin-natrium und 50 ccm Dimethyl-formamid 2 Stunden unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Aufarbeitung analog VII — es wurde jedoch weniger Natronlauge zum Auswaschen freien Saccharins verbraucht — ergab nach Abdest. der Hauptmenge von nicht umgesetztem I und anschließendem Ausreiben mit Petroläther 1,12 g eines gelben Sirups, 6% d. Th., aus dem durch Hydrolyse nach dem im folgenden beschriebenen Verfahren ein Gemisch aus 25% (IV) und 75% (VIII) entstand.

Gemisch der isomeren Benzoesulfimido-benzylmercapto-propionsäureester (XVIII) *und* (XIX)

Aus 27 g XIII, 25 g Saccharin-natrium und 125 ccm Dimethyl-formamid durch 2-stündiges Erhitzen auf dem Dampfbad. Die Aufarbeitung ergab einen dunkelgelben Sirup (36,64 g), aus dem durch Hochvakuum-Destillation 6,40 g eines bei 130—138°/0,1 siedenden gelben Öls (wahrscheinlich Benzylmercapto-acrylsäure-methylester) abgetrennt wurden. Der Destillationsrückstand wurde wiederholt mit Petroläther ausgerieben. Man erhielt nach Entfernung des Petroläthers i. V. 17,93 g, 42% d. Th. eines Sirups (Gemisch von XVIII und XIX).

$C_{18}H_{17}O_5S_2N$ (391,44)	Ber.	C 55,23	H 4,38	N 3,58	S 16,38
	Gef.	» 55,21	» 4,82	» 3,16	» 16,68

*) In der früheren Mitt.[1]) muß es heißen: „schwerlösl. in kaltem Äthanol und Äther" statt „sehr leicht . . . ".

S-Benzyl-cystein (IV) *und S-Benzyl-iso-cystein* (VIII) *aus dem Gemisch von* (XVIII) *und* (XIX)

16,76 g rohes Ester-gemisch wurden mit 250 ccm einer Mischung von gleichen Teilen Eisessig und konz. Salzsäure 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man dampfte dann Salzsäure und Essigsäure i. V. ab, nahm den Rückstand in Wasser auf und entfernte nicht verseiftes Ausgangsmaterial durch Ausschütteln mit Chloroform. Die wäßrige Phase wurde nach Abtrennen unlöslicher Harze durch einen Kationenaustauscher (Lewatit KS) von Cl-, Acetat- und Benzoesäure-sulfonsäure-ionen befreit; durch Eindampfen des sauren Filtrates, welches beim Aufgeben der Hydrolysat-Lösung und Nachwaschen mit Wasser aus der Säule läuft, ließ sich die Benzoesäure-sulfonsäure in Kristallen vom Schmp. 69° gewinnen. Die beiden Benzylmercapto-Aminosäuren wurden mit $1^1/_2$ l n-Ammoniak eluiert. Beim Eindampfen des Eluates kristallisierten insgesamt 2,27 g eines Gemisches von IV und VIII, 25% d. Th. Papierchromatogramm vgl. Fig. 1, Ultrarotspektrogramm Fig. 7.

Aus dem Eindampfrückstand des Chloroform-Extraktes ließen sich durch nochmalige Hydrolyse und Aufarbeitung wie angegeben 0,64 g Aminosäure-Gemisch erhalten, womit die Ausbeute insgesamt 32% d. Th. betrug.

Das erhaltene Gemisch aus IV und VIII wurde vorfraktioniert: man kochte 3,75 g mit 150 ccm Wasser aus. Ungelöst blieben 0,9 g Subst., die sich papierchromatographisch als reines S-Benzyl-isocystein erwiesen. Aus dem Filtrat hiervon kristallisierten 2,0 g Gemisch, dessen Gehalt an IV auf etwa 33% gestiegen war. Die Mutterlauge dieser Fraktion II wies nach dem Papierchromatogramm eine ähnliche Verteilung der Isomeren auf.

Zur Gewinnung von reinem S-Benzyl-cystein (IV) benutzte man eine durch Wasser von 80° beheizte Austauschersäule. Das Wasser wurde durch einen Höppler-Ultrathermostaten auf Temperatur gehalten und durch einen die Säule umgebenden Glasmantel gepumpt. Die Säule selbst hatte einen inneren Durchm. von 11 mm und war mit dem Kationen-Austauscher Lewatit S 100, Korngröße 0,3—0,7 mm, in einer Füllhöhe von 70 cm beschickt. — 1,8 g des wie beschriebenen an IV angereicherten Gemisches wurden in 150 ccm Wasser unter kurzem Aufkochen gelöst, die Lösung wurde heiß auf die Austauschersäule mit einer Tropfgeschwindigkeit von 1 ccm/Min. gegeben. Man spülte mit 50 ccm Wasser nach und eluierte dann mit ausgekochter 0,3n-NaCl-Lösung; Tropfgeschwindigkeit 1 ccm/Min. Die ersten 400 ccm des Eluates enthielten keine Aminosäuren, wie durch Ninhydrin-Tüpfelprobe auf Filtrierpapier festgestellt wurde. Man fing das Eluat dann in 10-ccm-Fraktionen auf. Die Fraktionen Nr. 15 (erste deutlich Ninhydrin-positive Fraktion), 37, 48 und 60 wurden mittels Kationenaustauscher vom NaCl befreit und papierchromat. untersucht. Sie enthielten nur S-Benzyl-cystein (IV). Darauf entsalzte man alle übrigen Fraktionen von 1—60 und gewann durch Eindampfen, Aufnehmen des Rückstandes in wenig Wasser und Zugabe von 25-proc. Essigsäure bis zum p_H-Wert 4 bis 5 190 mg IV vom Zers.Pkt. 215° (unkorr.), d. h. etwa 30% des in den eingesetzten 1,8 g Gemisch vorhandenen.

Das N-Acetyl-Derivat schmolz bei 158°; keine Depression mit authentischem N-Acetyl-S-benzyl-cystein.

Die Fraktionen Nr. 61—80 enthielten IV und VIII etwa im Verhältnis 1:1.

Bezüglich der Auswahl der Eluatfraktionen zur papierchromat. Kontrolle der Elution ergab sich: da in 10 ccm Eluat unter den angegebenen Bedingungen etwa 6 mg Aminosäure enthalten waren, mußte im Idealfalle (wenn keine Überschneidung der Elution von IV und VIII stattfand) die Elution von IV beendet sein bei der Fraktion $n = x \cdot m/6$, wobei x der durch quantitative Auswertung des

Papierchromatogramms oder des Ultrarotspektrums ermittelte Gehalt des Ausgangsgemisches an IV in % und m die Menge des zur Trennung eingesetzten Gemisches in mg bedeutet. Wegen der Überschneidung der Elution von IV und VIII mußten noch die Fraktionen ~ (n—10) und ~ (n—20) untersucht werden, n immer gerechnet von der ersten Ninhydrin-positiven Fraktion ab.

α-Äthylmercapto-β-amino-propionitril (VI A) *und S-Äthyl-d,l-isocystein* (VIII A)

Aus 4,5 g XIII A und etwa 35 ccm flüssigem Ammoniak entsprechend VIII. Ausbeute an rohem Amino-nitril (VI A) 1,84 g, 47% d. Th.

VI A wurde sofort mit 18 ccm konz. Salzsäure hydrolysiert (4 Stunden Dampfbad), die Salzsäure i. V. abdestilliert und der in wenig Wasser aufgenommene Rückstand über eine kleine mit Lewatit S 100 beschickte Austauschersäule gegeben. Elution mit 250 ccm n-Ammoniak, Einengen des Eluates auf 5 ccm und Zugabe des 4-fachen Vol. abs. Äthanol ergab auf Reiben 1,27 g flache Prismen, 61% d. Th.

Zur Analyse wurde aus 60-proc. Äthanol umkristallisiert. Schmp. (Zers.) 191°.

$C_5H_{11}O_2NS$ (149,21)	Ber.	C 40,24	H 7,43	N 9,39
	Gef.	» 40,33	» 7,57	» 9,23

Einwirkung von Raney-Nickel nach dem für VIII beschriebenen Verfahren ergab neben unverändertem Ausgangsmaterial (der Benzylkörper wird viel leichter entschwefelt) β-Alanin, das papierchromatographisch identifiziert wurde.

N,S-Di-benzyl-isocystein (XIV)

15,87 g XIII wurden in eine auf 0° abgekühlte Lösung von 13,86 g Benzylamin in 120 ccm abs. Äther unter Rühren zugetropft. Bald einsetzende Abscheidung von Benzylamin-hydrochlorid, von dem nach Stehen über Nacht im Eisschrank abgesaugt wurde, 2,48 g, 27% d. Th. Zum Filtrat gab man 10-proc. abs. äthanolische Salzsäure, bis der Niederschlag sich nicht mehr vermehrte; 18,3 g Hydrochloride, die mit 100 ccm 10-proc. Natronlauge und 25 ccm Äthanol eine Stunde auf 100° erhitzt wurden. Nicht umgesetztes Benzylamin wurde mit Wasserdampf abgeblasen. Die von Benzylamin befreite alkalische Lösung wurde mit Eisessig auf den p_H-Wert 5 gebracht; sogleich fiel XIV in winzigen verfilzten Nadeln aus, die nach einigen Stunden Stehens im Eisschrank isoliert wurden. Ausb. 4,73 g, 24,2% d. Th.

Zur Analyse wurde noch 2-mal aus 70-proc. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 172—176° (Zers.).

Schwerlöslich in Wasser und Äthanol, auch in der Hitze.

$C_{17}H_{19}O_2NS$ (301,39)	Ber.	C 67,74	H 6,35	N 4,65	S 10,64
	Gef.	» 67,29	» 6,17	» 4,89	» 10,34

Nahm man den Umsatz von XIII mit Benzylamin bei Zimmertemp. vor, so trat Erwärmung bis zum Sieden des Äthers ein. Die Ausb. erhöhte sich auf 44% d. Th.

β-Benzylamino-propionsäure aus (XIV)

4 g XIV wurden unter starkem Rühren mit 20 g feuchtem Raney-Nickel und 100 ccm 50-proc. Äthanol 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Man saugte ab, neutralisierte mit Salzsäure, dampfte zur Trockne und extrahierte zur Entfernung von wenig Ausgangsmaterial (150 mg) mit einigen ccm Wasser. Die filtrierte Lösung wurde erneut zur Trockne gedampft, der Rückstand sorgfältig

entwässert (Abdampfen mit Benzol) und dann mit 20 ccm abs. Äthanol ausgezogen. Der filtrierte Äthanolauszug ergab beim Versetzen mit dem gleichen Vol. Äther und Reiben Kristalle vom Schmp. 178—180°, Ausb. 0,42 g, die nach Umkrist. aus wenig abs. Äthanol nach Schmp. (180—182°) und Papierchromatogramm als β-Benzylamino-propionsäure identifiziert wurden. Der Mischschmp. mit nach J. A. King und F. H. McMillan[18]) dargestellter β-Benzylamino-propionsäure lag um 1° tiefer, wohl infolge Beimengung von kleinen Mengen β-Alanin, welches als weiteres Produkt bei der Raney-Nickel-Einwirkung auf XIV entsteht, wie papierchromatographisch nachgewiesen wurde.

Die von E. Fischer und v. Mechel[19]) dargestellte α-Benzylamino-propionsäure zersetzt sich um 270°.

Zum papierchromatographischen Nachweis der stellungsisomeren Benzylamino-propionsäuren.

α-Benzylamino-propionsäure ergibt auf dem Papier eine blauviolette Farbreaktion, jedoch erst bei Anwendung von etwa 200 γ. β-Benzylamino-propionsäure zeigt erst bei etwa 500 γ eine rasch verblassende, hellblaue Ninhydrin-Färbung.

$$\frac{R_f\text{-Wert α-Benzylamino-propionsäure}}{R_f\text{-Wert β-Benzylamino-propionsäure}} = \frac{0{,}54}{0{,}45} = 1{,}20$$

(Lösgsm.-Gemisch: n-Butanol-Pyridin-Wasser 3:1:1, Papier: Whatman No. 1 absteigendes Chromatogramm).

Ultrarot-Spektrogramme von IV und VIII
(Bearbeitet von Dr. van de Kamp)

Die Spektren wurden mit dem selbstregistrierenden Perkin-Elmer-Ultrarot-Spektrographen Modell 21 nach der Methode von U. Schiedt[20]) erhalten,

Für die quantitative Bestimmung von IV in Gemischen aus IV und VIII wurden die Banden bei 664 cm^{-1}, 764 cm^{-1} und 905 cm^{-1}, die nur im Spektrum des S-Benzyl-cysteins (IV) vorhanden sind (vgl. Abb. 2), herangezogen, indem

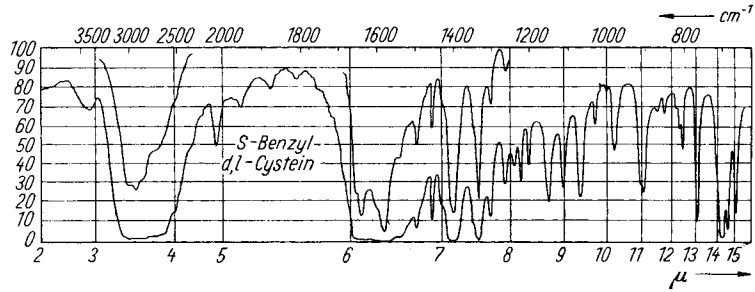


Fig. 2. (Die oberen Kurven zeigen die Aufnahmen von KBr-Preßlingen mit einem Gehalt von 1%, die unteren von KBr-Preßlingen mit einem Gehalt von 0,3% der jeweiligen Substanz.)

[18]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 1468 (1946).
[19]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1359 (1916).
[20]) Z. Naturforsch. **8b**, 66 (1953).

diese Banden in reinem IV — den betr. Ausschnitt des UR-Spektrums zeigt Abb. 5 — und in 9 definierten Mischungen mit einem ansteigenden (IV)-Gehalt von 10—90% ausgemessen wurden. Man konnte so Eichkurven aufstellen, mit denen man durch Vermessung der genannten Banden in den Spektren von Gemischen aus IV und VIII, wie sie durch Hydrolyse der Saccharin-Derivate (XVI—XIX) erhalten wurden — Fig. 6 und 7 — den Gehalt dieser Mischungen an IV bestimmte.

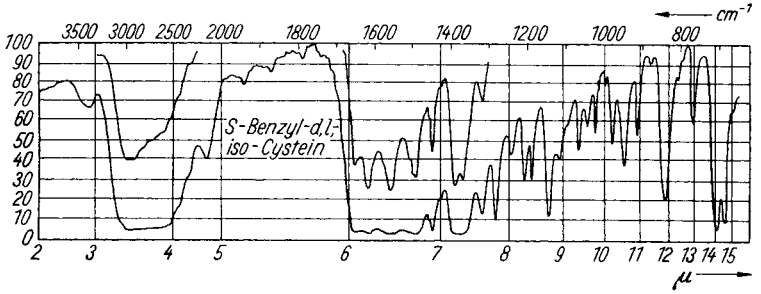


Fig. 3.

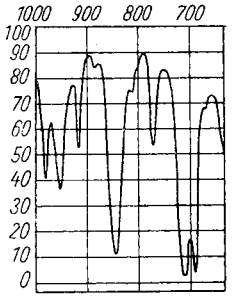


Fig. 4: Ausschnitt aus dem UR-Spektrum von VIII

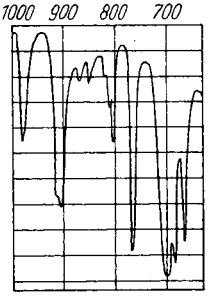


Fig. 5: Ausschnitt aus dem UR-Spektrum von IV

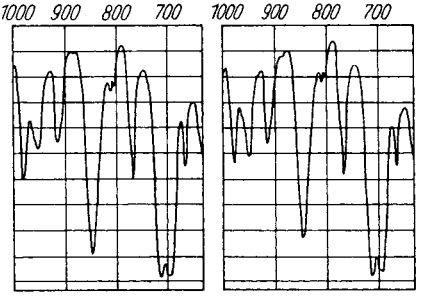


Fig. 6 u. 7: Ausschnitte aus den UR-Spektren von Mischungen aus IV und VIII, erhalten durch Hydrolyse der Benzylmercapto-benzoesulfimido-nitrile (Fig. 6) und der entsprechenden Ester (Fig. 7)

Die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf Strychnos-Basen [1])

Von *Alfred Bertho* und *Karl Heinrich Loebmann*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

(Eingelaufen am 2. Juli 1954)

(Mit 1 Figur im Text)

Die direkte Entmethoxylierung aromatischer Kerne, auch solcher in Alkaloiden, unter Ersatz der Methoxylgruppe durch Alkyl, Aralkyl und Aryl ist in den letzten Jahren verschiedenen Bearbeitern mit Hilfe von Grignard-Verbindungen dann geglückt, wenn konjugierte Addition der Grignard-Verbindungen möglich ist, der sich die Eliminierung der Methoxylgruppe anschließt[2, 3, 4]). Eine der eliminierbaren Methoxylgruppe benachbarte (orthoständige) Methoxylgruppe ist für das Eintreten der Reaktion Voraussetzung. Ausnahmen von diesem Reaktionsmechanismus ziehen W. Awe und O. Hertel in Erwägung[4]) (s. u.). Mit anderen ätherspaltenden Agentien, wie z. B. auch dem den Grignard-Verbindungen in der Reaktionsweise nahe verwandten Lithiumaluminiumhydrid, wurde, wenn überhaupt, in der Reihe der Phenoläther bisher nur eine Spaltung unter Bildung von Phenolen erzielt[5, 6]).

In einer vorausgehenden Arbeit[7]) war von uns das Verhalten von Brucin (2,3-Dimethoxystrychnin) gegenüber Lithiumalanat und Phenylmagnesiumbromid im Hinblick auf seine Entmethoxylierbarkeit untersucht worden. Das Alkaloidmolekül erlitt hier zwar Veränderungen, ohne daß indessen eine Beanspruchung seiner Methoxylgruppen festzustellen gewesen wäre. Im ersteren Fall ließ sich in Übereinstimmung mit den Befunden von St. P. Findlay[8]),

[1]) Diplomarbeit von Karl Heinrich Loebmann, Universität München, Juni 1954.

[2]) H. Richtzenhain u. P. Nippus, Ber. dtsch. chem. Ges. **77—79**, 1, 566 (1944—1946); **81**, 92 (1948); **82**, 408 (1949).

[3]) R. C. Fuson, G. Gaertner u. D. H. Chadwick, J. org. Chemistry **13**, 489 (1948); ders. u. S. B. Speck, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2446 (1942); ders. u. R. Gaertner, J. org. Chemistry **13**, 496 (1948).

[4]) Angew. Chem. **65**, 328 (1953), Vortragsref.

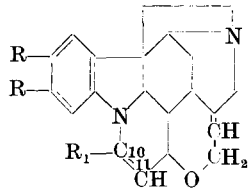
[5]) P. Karrer u. O. Rüttner, Helv. chim. Acta **33**, 812 (1950); H. Schmidt u. P. Karrer, Helv. chim. Acta **33**, 863 (1950); vgl. auch G. Stork, J. Amer. chem. Soc. **74**, 768 (1952).

[6]) Ältere Literatur bei A. Lüttringhaus u. G. v. Sääf, Angew. Chem. **51**, 915 (1938) und bei Richtzenhain, 1. Mitt., loc. cit. 2).

[7]) A. Bertho u. H. Bosch, Liebigs Ann. Chem. **584**, 23 (1953).

[8]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 3008 (1951).

die unabhängig von uns erhoben worden waren, Dehydrobrucidin (I) isolieren, im letzteren das 10-Phenylderivat dieser Base (II), was den Ergebnissen von H. Wieland und F. Hölscher[9]) entsprach, die beim Umsatz von Brucin und Strychnin mit Methyl- und Äthyl-magnesiumhalogeniden Halogenalkylate der 10-Alkyl-dehydrobrucidine bzw. -strychnidine erhielten.



I R = OCH_3, R_1 = H
II R = OCH_3, R_1 = C_6H_5
III R = OCH_3, R_1 = n-C_4H_9
IV R = OCH_3, R_1 = C_3H_5
V R = H, R_1 = n-C_4H_9

Grignard-Verbindungen und Brucin bzw. Strychnin

Am 9-Oxoberberin stellten Awe und Hertel[4]) fest, daß sich bei Verwendung überschüssiger Mengen Grignard-Reagens, und zwar nur eines solchen mit gesättigtem organischen Rest, ein Austausch der 11- bzw. 12-ständigen Methoxylgruppe erzielen läßt. Dies ist deswegen von besonderem Interesse, weil nur der Ersatz in 11-Stellung konjugierte Addition voraussetzt, der Austausch in 12-Stellung, der weniger wahrscheinlich ist, dagegen keinem allgemeinen Schema folgt. In Anbetracht dieser Feststellungen haben wir, wie bereits angekündigt[7]), erneut Grignard-Verbindungen mit aliphatischen gesättigten und ungesättigten Resten in größerem Überschuß auf Brucin zur Einwirkung gebracht. Unsere jetzigen Ergebnisse bestätigen die früheren Befunde. In mäßiger Ausbeute wurden unter Verwendung von n-Butylmagnesiumbromid 10-n-Butyl-dehydrobrucidin $C_{27}H_{34}O_3N_2$ (III) unter Verwendung von Allylmagnesiumchlorid 10-Allyl-dehydrobrucidin $C_{26}H_{30}O_3N_2$ (IV) als freie Basen isoliert. Die Methoxylgruppen des Brucins blieben auch in diesen Fällen unversehrt erhalten.

Aus Vergleichsgründen wurde auch das Verhalten von Strychnin gegenüber überschüssigem n-Butylmagnesiumbromid untersucht. Hier ließ sich das Analoge aus der Strychnin-Reihe, 10-n-Butyl-dehydrostrychnidin $C_{25}H_{30}ON_2$ (V) und — bei geeigneter Aufarbeitung — auch dessen Brombutylat isolieren, die beide in ebenfalls nur mäßiger Ausbeute entstanden waren. Das Auftreten des quartären Salzes ist zweifellos auf die stärkere Basizität der Basen der Strychnin-Reihe gegenüber jener der Brucin-Reihe zurückzuführen.

[9]) Liebigs Ann. Chem. **500**, 70 (1933).

In allen Fällen lagen die Ausbeuten unter 10%. Die Bildung größerer Mengen harziger Produkte ist nicht vermeidbar. Die Ausbeuten konnten auch nicht durch Zusatz von Magnesiumbromid als Katalysator gesteigert werden[10]). Benzylmagnesiumbromid reagierte nicht in der gewünschten Weise mit Brucin, ebenso nicht Allyl- und Benzylmagnesiumchlorid sowie Phenylmagnesiumbromid mit Strychnin. Hinsichtlich des Versagens letzterer Komponente konnten die Befunde von Wieland und Hölscher bestätigt werden[9]).

Für die pharmakologische Untersuchung[11]) wurden die Jodmethylate von 10-n-Butyl-dehydrobrucidin und 10-n-Butyl-dehydrostrychnidin bereitet, die wegen ihrer Wasserlöslichkeit und ihrer voraussichtlich gesteigerten pharmakologischen Wirkung sich besser als die freien Basen zu Testversuchen eignen. Aus orientierenden Versuchen (s. Versuchsprotokoll auf S. 191) geht hervor, daß die eigentliche Krampfwirkung von Strychnin und Brucin in den beiden Jodmethylaten zwar verlorengeht, daß ihnen aber, wenigstens in den erträglichen Dosen, ein muskellähmender curareartiger Einfluß nicht zukommt.

Lithiumorganische Verbindungen und Brucin bzw. Strychnin

Lithiumorganische Verbindungen zeigen in Reaktionsweise und Bau viele verwandte Züge mit den Grignard-Verbindungen, was Veranlassung gab, sie in unsere Versuche einzubeziehen. Da die C-Li-Bindung polarer ist als die C-Mg-Bindung, gestattet die größere Reaktivität der Lithiumverbindungen sogar häufig Umsetzungen, die bei den Grignard-Verbindungen nicht oder nur schlecht zum Zug kommen. Tropinon z. B. liefert mit Phenylmagnesiumbromid nur 5% an 3-Phenyltropinol-(3), während Lithiumphenyl 74% ergibt[12]). In manchen sterisch ungünstigen Fällen wirkt sich schließlich der kleine Atomradius des Lithiums günstig aus.

In der Literatur wird über Versuche zur Entmethoxylierung aromatischer Methoxylverbindungen mit Hilfe von lithiumorganischen Verbindungen nirgends berichtet, sofern man von der von Bertho und Bosch[7]) untersuchten Einwirkung von Lithiumphenyl auf Brucin, die seinerzeit ohne Ergebnis blieb, absieht. Daß ein Effekt ähnlich der konjugativen Entmethoxylierung durch Grignard-Reagentien eintreten kann, geht vielleicht daraus hervor, daß 2-Äthoxychinolin mit n-Butyllithium in 2-n-Butylchinolin

[10]) C. G. Shain u. H. G. Boyler, J. Amer. chem. Soc. **73**, 870, 872 (1950).

[11]) Die pharmakologische Prüfung der Substanzen verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Direktors des Pharmakologischen Instituts der Universität München, Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Forst.

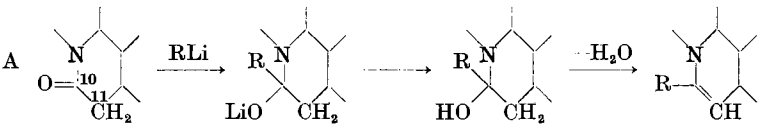
[12]) A. C. Cope u. A. A. D'Addizco, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3419 (1951).

übergeführt werden kann[13]), ein Vorgang, der ohne weiteres durch die bei Organolithium-Verbindungen stets beobachtete 1,2-Addition erklärt werden kann, die im Falle des Pyridin-Systems übrigens auch bei Grignard-Reagentien gegenüber der 1,4-Addition bevorzugt wird. Andererseits weiß man aber durch die Untersuchungen von G. Wittig, U. Pockets und H. Dröge[14]), daß Anisol mit Lithiumphenyl bei 100° o-Lithiumanisol liefert, während die Dimethyläther des Resorcins und Hydrochinons infolge der Häufung der negativierenden Methoxylgruppen bereits in der Kälte in 60 Stunden vollständig bzw. fast vollständig metalliert wurden. Anzeichen für eine Metallierung im Benzolkern des Brucins wurden von uns nicht beobachtet. Weil unsere Versuchstemperatur nur 35° und die Versuchsdauer insgesamt nur rund 20 Stunden beträgt, halten wir sie auch nicht für wahrscheinlich.

Beim Umsatz mit Lithium-n-butyl erleidet Brucin zwar eine Veränderung, jedoch keine Entmethoxylierung. In voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen mit magnesiumorganischen Verbindungen entsteht hier in siedender ätherischer Lösung 10-n-Butyl-dehydrobrucidin (III). Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen konnte nun auch Brucin mit Lithiumphenyl umgesetzt werden. Als eine ätherische Suspension von Brucin zur Lithiumphenyllösung gegeben wurde, entstand das von Bertho und Bosch[7]) bereits bei der Grignardierung erhaltene 10-Phenyl-dehydrobrucidin (II). Die Annahme, daß das Lithium in einer Austauschreaktion am Kohlenstoffatom 11 eingetreten sei, erwies sich demnach als irrig; es erfolgt analog wie mit dem Grignard-Reagens Umsatz an der Carbonylgruppe in 10-Stellung. Auch das schon mittels der Grignard-Verbindung hergestellte 10-n-Butyl-dehydrostrychnidin (V) konnte durch Umsatz von Strychnin mit n-Butyllithium in sied. Äther erhalten werden (vgl. Schema A).

Hingegen gelang es auch mit der aktiveren Lithiumverbindung nicht, 10-Phenyl-dehydrostrychnidin, das schon Wieland und Hölscher[9]) darzustellen versuchten, zu erhalten.

Die Umsetzungen mit lithiumorganischen Verbindungen sind vorteilhafter als jene mit Grignard-Komponenten. Die zum Teil



[13]) H. Gilman u. I. A. Beel, J. Amer. chem. Soc. **73**, 32 (1951).
[14]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1903 (1938).

bis zu 50% höheren Ausbeuten an 10-Alkyl- und 10-Aryl-dehydrobasen ergeben sich in der Hauptsache aus der glatteren Aufarbeitung. Jedenfalls ist aber der Unterschied in den Ausbeuten bei weitem nicht so eindrucksvoll wie in anderen Fällen[12]).

Der Vollständigkeit halber wurde auch noch der Umsatz von Brucin mit einer calciumorganischen Verbindung studiert. Diese Verbindungen schließen sich in ihrem Verhalten eng an die Grignard-Verbindungen an, sind aber reaktionsträger. Dementsprechend reagierte Phenylcalciumjodid mit Brucin nicht zum 10-Phenyl-dehydrobrucidin.

Lithiumaluminiumhydrid und Brucin

Die Einwirkung von Lithiumalanat auf Brucin ist wegen gewisser Widersprüche zu den Findlayschen Ergebnissen[8]) von Bertho und Bosch[7]) sehr eingehend untersucht worden. Bezüglich der ätherspaltenden Eigenschaften dieses Reduktionsmittels ist bemerkenswert, daß es nach P. Karrer und O. Rüttner[5]) einfache Phenyläther wie Allylphenyläther und Benzylphenyläther nur dann zu spalten vermag, wenn Cobalt-II-chlorid in geringer Menge vorhanden ist, von dem schon M. S. Kharash und W. H. Urry[15]) feststellten, daß es als Katalysator bei Ätherspaltungen zu wirken vermag. Unter diesen Umständen gelang dann eine Ätherspaltung zum Teil bis zu 26%, wobei stets Phenol erhalten wurde.

Die Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Brucin bei Gegenwart von Cobalt-II-chlorid wurde, obwohl Bertho und Bosch[7]) bereits einen ergebnislosen Versuch angestellt hatten, nochmals, und zwar unter Zusatz einer wesentlich größeren Menge an wasserfreiem Cobalt-II-chlorid vorgenommen. Sie entsprach 61 Mol% des eingesetzten Brucins. Als Lösungsmittel wurde Tetrahydrofuran gewählt, in dem sowohl das wasserfreie Cobaltsalz als auch Brucin sehr gut löslich sind. Wasserfreies Cobalt-II-chlorid wurde aus dem Hexahydrat durch Kochen mit Thionylchlorid nach H. Hecht[16]) gewonnen. Trotz dieses großen Zusatzes an Cobalt-II-chlorid verläuft die Reaktion jedoch genau wie ohne Zusatz. Es entsteht das durch Findlay bzw. Bertho und Bosch bekanntgewordene Dehydrobrucidin (I) in guter Ausbeute mit allen bekannten Eigenschaften, das als methanolhaltige Form vom Schmp. 188° isoliert wurde. Entmethoxylierung bzw. Entmethylierung war jedenfalls nicht eingetreten.

Unverständlich bleibt allerdings, wieso das zugesetzte Cobaltsalz im vorliegenden Fall katalytisch wirken kann, nachdem das im Überschuß vorhandene Lithiumalanat das Cobalt-II-chlorid zum mindesten zur Stufe des metallischen Cobalts reduziert, was sich auch im Versuchsansatz durch Schwärzung der ursprünglich schön tiefblauen Lösung bemerkbar macht. Möglicherweise fiel dies bei den von den oben genannten Autoren verwendeten Mengen von einigen Milligrammen nicht auf. Bei den von uns verwendeten Mengen (1000 mg pro Ansatz) ist dieser Vorgang jedoch nicht zu übersehen.

UV-Spektren

Die Aufnahmen wurden mit dem Unicam-Gerät vorgenommen[17]) (siehe Figur). Es interessierte u. a. die Feststellung, ob die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 10 und 11 sich im Spektrum bemerkbar macht. Wie ein Vergleich der Spektren von Brucidin[18]) (a) und Dehydro-brucidin (b) zeigt, ist dies

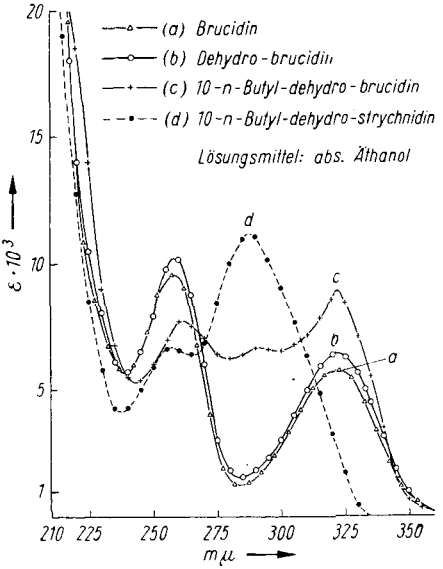
[15]) J. org. Chemistry **13**, 101 (1948).

[16]) Z. anorg. Chem. **254**, 51 (1947); Handbuch d. präp. anorg. Chem., G. Brauer, 1954.

[17]) Wir sind Herrn Dr. H. Walz dafür sehr zu Dank verpflichtet.

[18]) Eine Probe der Substanz stellte uns Herr Prof. H.-G. Boit freundlicherweise zur Verfügung.

eindeutig nicht der Fall. Die Absorptionskurven von (a) und (b) zeigen sowohl in bezug auf Lage der beiden Maxima als auch in bezug auf deren Intensität keine wesentliche Verschiedenheit[19]). Beim Vergleich der Spektren von n-Butyl-dehydrobrucidin (c) und n-Butyl-dehydrostrychnidin (d) fällt zunächst die Rotverschiebung im Spektrum des Brucinderivates gegenüber jenem des Strychninderivates auf, die ebenso auffällig beim Vergleich der UV-Spektren



von Strychnin[20]) und Brucin[21]) in Erscheinung tritt. Wie auch aus anderen Fällen hergeleitet werden kann, kommt sie durch Substitution durch Methoxylgruppen zustande. Während aber die Spektralkurven (a), (b) und (d) durchwegs zwei Maxima besitzen und sich demnach durchaus an jene von Brucin und Strychnin anschließen, läßt sich beim n-Butyl-dehydrobrucidin (c) ein drittes weniger ausgeprägtes Maximum bei 290 mμ feststellen, von dem vermutet werden kann, daß es durch eine Wechselbeziehung zwischen der Butylgruppe und der Methoxylgruppe am C_3 in Form einer Wasserstoffbindung zustande kommt. Eine solche Beziehung ist im Calottenmodell ohne weiteres festzustellen.

Wir danken dem Engeren Kuratorium des „Fonds der Chemischen Industrie" ergebenst für die Bereitstellung einer Forschungsbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Die Apparatur besteht bei sämtlichen nachfolgenden Umsetzungen mit Brucin aus einem 250 ccm Dreihalsschliffkolben, bei denen mit Strychnin aus einem solchen von 500 ccm Inhalt, der jeweils mit einem Rührer mit Quecksilberverschluß, einem Rückflußkühler mit $CaCl_2$-Rohr sowie einem Tropftrichter versehen ist. Bei den Umsetzungen mit lithium-organischen Verbindungen wird

[19]) Vergl. hierzu Th. Wieland u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **588**, 7 (1954).
[20]) M. Kotake u. Mitarb., Sci. Pap. Inst. physic. chem. Res. **31**, 333 (1937).
[21]) A. Bertho u. H. F. Sarx, Liebigs Ann. Chem. **556**, 32 (1944).

unter Stickstoff, der über konz. Schwefelsäure, $CaCl_2$, Natronasbest und Phosphorpentoxyd von Feuchtigkeit und CO_2 befreit wird, gearbeitet.

Ausgangssubstanzen. Es wurde Brucin der Firma C. H. Boehringer u. Sohn, Ingelheim, und Strychnin „Merck p. a.", die 3 Tage lang i. V. bei 115° über P_2O_5 getrocknet wurden, verwendet. Metallisches Magnesium „Merck p. a." und metallisches Calicium „Merck p. a." wurde gleichfalls einen Tag lang bei 115° i. V. über P_2O_5 von anhaftenden Feuchtigkeitsspuren befreit. Das Lithium wurde in der Presse in Drahtform gebracht und für die Umsetzung in kleine Stücke geschnitten. Die benötigten Alkyl- bzw. Arylhalogenide hatten einen Reinheitsgrad von „purum" und standen nach zweimaliger Destillation über $CaCl_2$. Unmittelbar vor der Umsetzung wurden sie einer erneuten Destillation über $CaCl_2$ unterworfen.

Äther und Anisol wurden über Natrium destilliert und standen bis zur Umsetzung über Natrium.

10-Allyl-dehydro-brucidin (IV)

Eine aus 7,3 g Allylchlorid, 3,0 g Magnesiumspänen und 30 ccm abs. Äther frisch dargestellte Grignard-Lösung läßt man mittels des Tropftrichters im Verlauf von ½ Stunde zu einer Lösung von 5 g Brucin in 130 ccm Anisol fließen. Dabei wird die Reaktionsmischung kräftig gerührt und die Temperatur auf 70° gehalten. Während des Zufließens scheidet sich ein hellgrüner Brei ab. Nach 2½-stündigem Erwärmen und Rühren wird die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wird die Grignard-Additionsverbindung mit 50 ccm 2 n-Salzsäure zersetzt, die rotbraun gefärbte, salzsaure Schicht von der überstehenden, schwach gelb gefärbten Anisol-Äther-Schicht im Scheidetrichter abgetrennt und letztere noch einige Male mit verd. Salzsäure nachgewaschen. Die vereinigten salzsauren Lösungen werden zweimal mit Petroläther und einmal mit Äther ausgeschüttelt. Die klare rotbraun gefärbte salzsaure Lösung wird mit 200 ccm Äther überschichtet, mit viel Ammonchlorid versetzt und mit Ammoniak (1 Tl. konz. Ammoniak: 1 Tl. W.) alkalisiert. Die freie Base wird durch wiederholtes Ausschütteln auf der Maschine mit insgesamt etwa 1500 ccm Äther abgetrennt. Die mit Pottasche getrocknete goldgelbe Ätherlösung hinterläßt nach dem Eindampfen, zuletzt i. V., 0,9 g gelblich-weißen Rückstand.

Zur Reinigung wird in wenig verd. Salzsäure gelöst, mit Petroläther (30—60°) überschichtet, mit Ammoniak (1:1) alkalisiert und die ausgefällte freie Base auf der Schüttelmaschine in Petroläther gebracht. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt, bis insgesamt etwa 1000 ccm gelblich gefärbter Petrolätherauszug vorhanden ist. Bereits beim Einengen der über Pottasche getrockneten Lösung scheiden sich bisweilen teils derbe Kristalldrusen, teils schöne sternchenförmige Kristalle ab. Wenn dies nicht der Fall ist und beim Einengen zunächst eine amorphe bräunlich-gelbe Masse ausfällt, muß diese abgetrennt werden. Das Filtrat liefert nun beim weiteren Einengen farblose Kristalldrusen oder Sternchen, 0,31 g entspr. 5,8% d. Th. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmolz die Substanz bei 253° (u. Zers.).

Die Brucinolreaktion mit konz. Salpetersäure ist positiv, die Eisenchlorid-Reaktion negativ.

$C_{26}H_{30}O_3N_2$ (418,51)	Ber.	C 74,60	H 7,22	N 6,69	OCH_3 14,83
	Gef.	» 74,44	» 7,36	» 6,69	» 15,18

10-n-Butyl-dehydro-brucidin (III)

a) Mit n-Butylmagnesiumbromid. Eine aus 13,7 g frisch dest. n-Butylbromid, 3,0 g Magnesiumspänen und 30 ccm abs. Äther frisch dargestellte Grignard-Lösung gibt man im Verlaufe von ½ Stunde zu einer Lösung von 5 g Brucin in 130 ccm Anisol. Die weitere Behandlung des Versuchsansatzes erfolgt wie im vorausgehenden Versuch. Die Rohausbeute an amorpher Base betrug 0,60 g.

Die Reinigung wird ebenfalls wie beschrieben vorgenommen. Man erhält leicht gelblich gefärbte derbe Kristalldrusen, die nach zweimaligem Umkristallisieren bei 145° schmelzen. Ausbeute 0,32 g, entspr. 5,8% d. Th.

Die Brucinol-Reaktion ergibt ein gelbstichiges Rot, die Eisenchlorid-Reaktion des Körpers ist negativ.

$C_{27}H_{34}O_3N_2$ (434,56)	Ber.	C 74,62	H 7,88	N 6,45	OCH_3 14,28
	Gef.	» 74,68	» 7,72	» 6,59	» 13,82

b) Mit n-Butyllithium. Zu der Lösung von 29 ccm n-Butylbromid in 50 ccm abs. Äther gibt man möglichst schnell 3,0 g in kleine Stücke geteilten Lithiumdrahtes. Nachdem unter Rühren das Lithium in Lösung gegangen ist, fügt man eine Suspension von 5 g Brucin in 100 ccm abs. Äther hinzu und rührt weitere 5 Stunden am Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen.

Die Aufarbeitung erfolgt in genau gleicher Weise wie bei den Grignardierungen. Die resultierende dunkelrotbraun gefärbte salzsaure Lösung wird mit Ammoniak (1:1) alkalisiert und mit 400 ccm Chloroform erschöpfend ausgezogen. Die mit Pottasche getrocknete Chloroformlösung wird i. V. zur Trockene gebracht und ergibt einen Rückstand von 3,5 g Rohprodukt. Nach dessen Lösung in verd. Salzsäure wird wie bei den Grignardierungen die freie Base mit Ammoniak ausgefällt und wie dort weiter behandelt, wobei schwach braune rosettenförmige Kristalle erhalten werden. Insgesamt konnten in 4 Fraktionen 0,83 g entspr. 15% d. Th. kristallisierte Base gewonnen werden, die zur Analyse einige Male aus Alkohol und Aceton umkristallisiert wurden und dann bei 146° schmolzen.

Die Farbreaktionen sind dieselben wie bei dem durch Grignardierung gewonnenen Produkt.

$C_{27}N_{34}O_3N_2$ (434,56)	Ber.	C 74,62	H 7,88	N 6,45	OCH_3 14,28%
	Gef.	» 74,80	» 8,10	» 6,46	» 14,45%

Jodmethylat. 50 mg der Base wurden in 10 ccm Aceton mit 0,5 ccm Methyljodid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es fällt ein voluminöser Niederschlag von amorpher Beschaffenheit aus, der abgesaugt und mit wenig Aceton ausgewaschen wurde. Aus 25 ccm heißem abs. Methanol werden bei langsamem Abkühlen schöne Nadelbüschel erhalten. 80 mg, Schmp. 271°. Zur Analyse wurde im Exsikkator getrocknet.

$C_{27}H_{34}O_3N_2$, CH_3J (576,61) Ber. N 4,86 Gef. N 4,82

10-n-Butyl-dehydrostrychnidin (V)

a) Mit n-Butylmagnesiumbromid. Zu der Grignard-Lösung aus 13,7 g n-Butyl-bromid, 3 g Magnesiumspänen und 90 ccm abs. Äther fügt man eine Lösung von 5 g getrocknetem Strychnin in 240 ccm Anisol hinzu. Es scheidet sich ein gelblicher Brei ab. Die Reaktionsmischung wird auf dem siedenden Wasserbad weitere 6 Stunden gerührt und bei Zimmertemperatur über Nacht sich selbst überlassen.

Die Grignard-Verbindung wird nun in üblicher Weise mit 100 ccm verd. Salzsäure zerlegt, die tomatenrote salzsaure Lösung mit Ammonchlorid/Ammoniak alkalisiert und die ausgefällte freie Base auf der Schüttelmaschine mit 2-mal je 200 ccm Chloroform in Lösung gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterbleibt ein gelblich-grüner amorpher Rückstand von 3,5 g, der, in verd. Salzsäure gelöst, mit Ammoniak wieder gefällt wird und durch intensives und wiederholtes Schütteln mit jeweils 250 ccm Petroläther, wie dies auf S. 188 geschildert ist, in Lösung gebracht wird. Der Petrolätherextrakt von 1000—1250 ccm enthält 0,31 g Rohbase, 5,5% d. Th.

Nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol schmolz der Körper bei 147° und nach anschließendem zweimaligen Umkristallisieren aus Aceton bei 149°. Die Analysenwerte für die lediglich aus Alkohol umkristallisierte Substanz liegen stets etwas zu tief.

$C_{25}H_{30}ON_2$ (374,50)	Ber.	C 80,17	H 8,07	N 7,48
	Gef.	» 79,78	» 8,07	» 7,50

b) Mit n-Butyllithium. In einer Lösung von 29 ccm n-Butyl-bromid in 50 ccm abs. Äther stellt man mit 3,0 g Li eine n-Butyllithiumlösung her (s. S. 189), die durch Zugabe einer Suspension von 5 g Strychnin in 100 ccm abs. Äther in die Lithium-n-butyl-Strychnin-Additionsverbindung übergeführt wird. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben.

Beim Einengen der getrockneten Petrolätherlösung scheiden sich insgesamt 0,65 g kristallisierte Substanz in mehreren Fraktionen ab, deren erste mit 0,17 g bei 268° schmilzt und unverändertes Strychnin ist (Mischprobe), während die anderen Fraktionen zwischen 140° und 144° schmelzen. Diese wurden teils 3-mal aus Alkohol, teils 3-mal aus Aceton umkristallisiert und schmolzen beide schließlich bei 149°. Ausbeute 0,47 g, 8,4% d. Th.

$C_{25}H_{30}ON_2$ (374,50)	Ber.	C 80,17	H 8,07	N 7,48
	Gef.	» 79,81	» 8,24	» 7,25

Jodmethylat. 50 mg der Base werden in 50 ccm abs. Methanol mit 1,0 ccm Methyljodid 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Beim Einengen der klaren Lösung fallen kleine Kristallrosetten aus, die nochmals aus wenig Methanol umkristallisiert werden und dann bei 291° schmelzen. 65 mg. Zur Analyse wurde im Exsikkator getrocknet.

$C_{25}H_{30}ON_2$, CH_3J (516,45) Ber. N 5,42 Gef. N 5,42

Brombutylat. Die Rohbase aus einem Grignardierungsversuch (3,5 g) wird mindestens 3-mal aus Alkohol und mehrmals aus Aceton umkristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigt der Körper einen Schmp. von 243—244°, der durch weiteres Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittel nicht zu erhöhen ist, welcher aber unter Verwendung von Aceton auf 249° steigt.

$C_{29}H_{39}ON_2Br$, H_2O (529,55)

Ber.	C 65,77	H 7,80	N 5,29
Gef.	» 65,96	» 7,34	» 5,58

10-Phenyl-dehydro-brucidin (II)

Mit Phenyllithium. Zu der Lösung von 20 g Brombenzol in 150 ccm abs. Äther werden möglichst schnell 2 g in kleine Stücke geteilten Lithiumdrahtes gegeben. Nachdem unter kräftigem Rühren alles Lithium in Lösung gegangen ist, werden nochmals 50 ccm abs. Äther hinzugegeben und alsdann eine Suspension von 5 g Brucin in 100 ccm abs. Äther. Die zunächst schwärzlich gefärbte Lösung hellt sich dabei nach weißlich auf und ist nach 6-stündigem Rühren gelblich gefärbt; sie bleibt über Nacht stehen.

Die nach der Zerlegung des Addukts erhaltene salzsaure Lösung wird nach der üblichen Reinigung mit Äther, Petroläther und Chloroform gewaschen und die mit Ammoniak ausgefällte freie Base auf der Schüttelmaschine in 400 ccm Chloroform gebracht. Der dunkelrote Chloroformauszug gibt nach kurzem Trocknen über Pottasche nach Abdestillieren des Lösungsmittels einen Rückstand von 3,0 g roher Base.

Die Base wird aus salzsaurer Lösung mit Ammoniak gefällt, die milchige Suspension wiederholt mit Petroläther ausgeschüttelt, so daß sich 1300 ccm Petroläther-Auszug ergeben. Nach dem Einengen scheiden sich schöne, leicht gelbliche Nadeln ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren den schon früher beobachteten Schmp. von 262° besitzen. Ausbeute 0,67 g, 11,6% d. Th.

In Farbreaktionen und sonstigem Verhalten stimmt die Substanz genau mit der von Bertho und Bosch[7]) erhaltenen überein.

$C_{29}H_{30}O_3N_2$ (454,55)	Ber.	C 76,63	H 6,65	N 6,16	OCH_3 13,66
	Gef.	» 76,37	» 7,07	» 6,28	» 13,69

Umsetzung von Lithium-alanat mit Brucin unter Zusatz von wasserfreiem $CoCl_2$.

Dehydrobrucidin (I)

Im Reaktionskolben der Rührapparatur befindet sich eine Aufschlämmung von 1 g Lithium-aluminium-hydrid (das Zweifache der Theorie) in 60 ccm abs. Tetrahydrofuran sowie 1 g $CoCl_2$, nach Hecht[16]) gewonnen. Unter kräftigem Rühren läßt man im Verlaufe von 2 Stunden die Lösung von 5 g Brucin in 100 ccm Tetrahydrofuran zufließen. Sodann wird noch 6 Stunden bei 60° weiter gerührt. Unter den üblichen Kautelen wird dann mit 5 ccm Wasser zersetzt, vom Aluminiumhydroxyd abgesaugt und die Tetrahydrofuran-Lösung mit Pottasche getrocknet. Nach dem Abdestillieren und Trocknen im Exsikkator wurden 4,2 g rohes Reduktionsprodukt erhalten.

Das gesamte Reaktionsprodukt wird aus 10 ccm heißem Methanol umkristallisiert. Bei gelindem Einengen der Lösung wurden mehrere Kristallfraktionen im Gesamtgewicht von 2,9 g gewonnen, die zwischen 185 und 187° schmolzen. Nach einer weiteren Umkristallisation aus Methanol stieg der Schmp. auf 188° in vollkommener Übereinstimmung mit den Angaben von Findlay[8]) bzw. Bertho und Bosch[7]) für das methanolhaltige Dehydro-brucidin. Auch die übrigen Reaktionen sowie die Mischprobe des so erhaltenen Produktes stimmen vollkommen mit denen jenes Präparats überein.

Pharmakologischer Befund

Orientierende Versuche an weißen Mäusen subcutan. *a) Mit 10-Butyl-dehydro-strychnidin-jodmethylat.* Konzentrationen: 0,1%, 0,01%. Dosierung: 1 γ/g bis 100 γ/g subcutan. Sämtliche Tiere überlebten und zeigten mehr oder minder ausgeprägte Anzeichen einer Erregung des Rückenmarks, jedoch keine Krämpfe. Keine curareartige Wirkung.

b) Mit 10-Butyl-dehydro-brucidin-jodmethylat. Konzentration: 0,1%. Dosierung: 50 γ/g, 100 γ/g subcutan. Bei 100 γ/g ging die Hälfte der Tiere im Laufe von 1—3 Stunden ein. Es machte sich zwar eine gewisse Unsicherheit im Laufen bemerkbar. Ein Tier war zitterig und etwas erregt. Keine Krämpfe.

c) Mit Brucin (als Hydrochlorid in Lösung). Konzentration: 0,1%. Dosierung: 25 γ/g, 50 γ/g, 100 γ/g subcutan. Bei 50 γ/g ging ein Teil, bei 100 γ/g gingen alle Tiere ein. Sämtliche Tiere zeigten die bekannte stark erhöhte Reflexempfindlichkeit, die bei den verendeten Tieren zu schwersten generalisierten Streckkrämpfen führten.

Mitteilungen aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg, Universität

(Eingelaufen am 26. Mai 1954)

Untersuchungen über Polyfructosane XXXIX: [1]) Über eine Difructose aus Inulin

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Alfred Scheffler*

(Mit 2 Figuren im Text)

Von J. H. Pazur und A. L. Gordon[2]) ist aus Inulin durch partielle Säurehydrolyse eine reduzierende Difructose erhalten worden, welche von ihnen Inulobiose genannt ist. Ohne seine Konstitution nach der Methylierungsmethode festgestellt zu haben, wurde in dem Disaccharid die gleiche Bindung wie im Inulin angenommen und es deshalb als eine 1-(β-D-fructofuranosyl)-D-fructose angesprochen. Da wir diese Difructose zum Vergleich mit anderen benötigten, haben wir die Versuche der amerikanischen Forscher nachgearbeitet. Während Pazur und Gordon ihre Difructose papierchromatographisch und daher nur in einer kleinen Menge aus dem Inulinhydrolysat isolierten, wandten wir das Verfahren von R. L. Whistler und D. F. Durso[3]) einer selektiven Desorption aus einer Kohlesäule an, das die Gewinnung des Disaccharides in größerem Ausmaße ermöglichte. Wir erhielten es so in einem Anteil von 3,4% des hydrolysierten Inulins. Bei der papierchromatographischen Prüfung erwies sich die Verbindung als einheitlich, der R_f-Wert stimmte mit dem von J. H. Pazur[4]) angegebenen überein. Nicht aber die Drehung.

Während die amerikanischen Forscher für ihre Verbindung $[\alpha]_D = -32{,}5°$ (Wasser, c = 2,6) angeben, fanden wir $[\alpha]_D^{20} = -72{,}4°$ (Wasser, c = 2,75). Auch nach Zusatz von Katalysatoren war keine Mutarotation zu beobachten. Die Acetylverbindung zeigte ebenfalls eine weitgehend abweichende Drehung. Pazur und Gordon geben für sie $[\alpha]_D = -6{,}5°$ (Chloroform, c = 1,5) an, während wir $[\alpha]_D^{20} = -14{,}2°$ (Chloroform, c = 1,6) maßen.

Der Reduktionswert unserer Verbindung nach Bertrand betrug 57% von demjenigen der Glucose, 97% von demjenigen der Maltose. Es lag also ein reduzierendes Disaccharid vor. Die Halbumsatzzeit der Säurehydrolyse unter Normalbedingungen betrug 62 Min. Das Hydrolysat enthielt nur Fructose. Auch papierchromatographisch

[1]) XXXVIII. Mitt.: Liebigs Ann. Chem. **587**, 111 (1954).
[2]) J. Amer. chem. Soc. **75**, 3458 (1953).
[3]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 677 (1950).
[4]) J. biol. Chemistry **199**, 217 (1952).

konnte keine Glucose nachgewiesen werden. Es liegt also eine Difructose vor. Der Zeitwert der Invertinspaltung nach H. H. Schlubach und K. Holzer[5]) betrug 32 Min. gegenüber 2,8 Min. für Saccharose unter den gleichen Bedingungen. Es handelt sich also um ein β-Fructofuranosid.

Zur Konstitutionsbestimmung wurde der Octamethyläther hergestellt. Die Verteilungschromatographie des Hydrolysates an feuchtem Silicagel nach der Methode von H. H. Schlubach und A. Heesch[6]) ergab die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose und die 3,4,6-Trimethyl-fructose im Verhältnis 1:0,93. Der über das Verhältnis 1:1 gefundene Überschuß an Tetramethylfructose ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß während der Methylierung eine geringe Spaltung des Disaccharids erfolgte und dadurch nach der Hydrolyse eine zusätzliche Menge von Tetramethyl-fructose entstand.

Nach diesem Befund ist für unser Disaccharid die gleiche Konstitution einer 1-(β-D-fructo-furanosyl)-D-fructose anzunehmen wie Pazur und Gordon das für ihre Verbindung getan haben. Es ist nicht zu erkennen, worauf die bedeutenden Unterschiede in den Drehungen der beiden Verbindungen zurückzuführen sind. Vielleicht rührt die geringere Drehung des Präparates von Pazur und Gordon davon her, daß es noch inaktive oder positiv drehende Begleitstoffe enthielt, was bei der geringen ihnen zur Verfügung stehenden Menge möglich erscheint. Auffällig ist es, daß als zweite Komponente der Hydrolyse des Methyläthers die 3,4,6- und nicht die 3,4,5-Trimethyl-fructose gefunden wurde, die reduzierende Hälfte der Difructose mithin ebenfalls in der Furaneseform enthalten war. Denn im allgemeinen sind doch nur solche Derivate der Fructosfuranose stabil, bei denen entweder eine Bindung am reduzierenden Hydroxyl oder eine Besetzung der sechsten Hydroxylgruppe erfolgt ist.

Beschreibung der Versuche

30 g Inulin purrissimum der Lävosan-Gesellschaft, Linz a. d. Donau, von $[\alpha]_D = -34{,}2°$ wurden in 300 ccm 0,01 n-HCl 30 Min. auf 70° erwärmt und nach Abkühlung mit Soda neutralisiert. Die Lösung wurde auf eine Säule von 48 × 5 cm gegeben, die mit 150 g Carboraffin C (Bayerwerk, Leverkusen) und 150 g Celite 535 (Johns Manville, New York) beschickt war und die Eluate mit Wasser und 5-proc. Äthanol in 30 Gefäßen eines sich innerhalb von 45 Stunden einmal umdrehenden Fraktionsschneiders aufgefangen. Das Ergebnis der Trennung ist aus der Fig. 1 zu erkennen.

[5]) Liebigs Ann. Chem. **578**, 213 (1952).
[6]) Liebigs Ann. Chem. **572**, 114 (1951).

Die Fraktionen von fünf Ansätzen, welche die Disaccharidfraktion enthielten, wurden noch einmal durch eine gleichartige Säule geschickt. Wie aus der Fig. 2 zu ersehen ist, waren nur noch Spuren von Fructose vorhanden.

Die Ausbeute betrug 3,4% des angewandten Inulins.

Für die Invertinspaltung des Disaccharids wurde das Konzentrat „Merck" auf das zehnfache, für diejenige der Saccharose auf das hundertfache verdünnt, um zu gut meßbaren Werten zu gelangen. Im übrigen wurde nach den Angaben von Schlubach und Holzer verfahren.

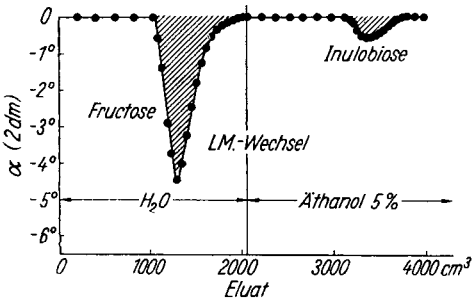


Fig. 1

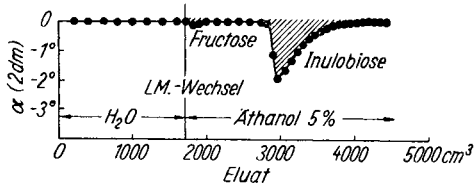


Fig. 2

4,46 g der Verbindung wurden in 135 ccm trocknem Pyridin gelöst und bei 0° acetyliert. Es wurden 7,5 g = 86% an Acetylverbindung als zäher gelber Sirup, erhalten. Die Acetylbestimmung nach A. Kunz und C. S. Hudson[7]) ergab 50,4% $COCH_3$ (Ber. 50,7%). 6,3 g der Acetylverbindung wurden in Aceton mit Dimethylsulfat und Natronlauge methyliert und einmal mit Silberoxyd und Jodmethyl nachmethyliert. Da hiermit eine vollständige Durchmethylierung noch nicht erreicht war, wurde nach I. K. N. Jones zweimal durch eine Aluminiumoxydsäule mit einer Äther-Petroläther-Mischung 1:1 chromatographiert. Es wurden 1,72 g eines hellgelben Sirups erhalten. OCH_3 ber. 54,6, gef. 53,9. Die Octamethylverbindung wurde in der üblichen Weise mit wässeriger Oxalsäure hydrolysiert und mit 0,25-proc. HCl nachgespalten. Zur chromatographischen Trennung wurde eine Chloroformlösung des Spaltgemisches, welche in 10 ccm 0,320 g enthielt, auf eine Säule von 1,7 cm Durchmesser gegeben, welche 34 g Silicagel, das mit 14 ccm Wasser angefeuchtet war, enthielt. Nach der Elution mit 60 ccm Chloroform und Anfärbung der ausgestoßenen Säule mit Molisch-Reagens wurden die obersten 7 ccm farblos, die folgenden 9 cm stark violett gefärbt, die untersten 6 cm farblos gefunden. Drei weitere Säulen wurden in der gleichen Weise beschickt und die mittleren Zonen, welche die Trimethylfructose enthielten, mit Wasser eluiert. Im Mittel der drei Bestimmungen wurden die beiden Komponenten, auf Fructose umgerechnet, im Verhältnis 1:0,93 gefunden.

Tetramethyl-fructose: $[\alpha]_D^{20} = +31{,}0°$ (Wasser, c = 1); $n_D^{20} = 1{,}4525$; OCH_3 ber. 52,5, gef. 52,2.

Es handelt sich also um die 1,3,4,6-Tetramethyl-fructose.

Trimethylfructose: $[\alpha]_D^{20} = +27{,}0°$ (Chloroform, c = 1); OCH_3 ber. 41,9, gef. 41,7.

Es liegt also die 3,4,6-Trimethyl-fructose vor.

[7]) J. Amer. chem. Soc. **48**, 1978 (1926).

Untersuchungen über Acetylene X[1])
Über Acetylenoxyde II[2])

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Wolfgang Richau*

(Mit 6 Figuren im Text)

Die Existenz von Acetylenoxyden war bis vor kurzem unsicher. M. Berthelot[3]) hat angegeben, daß er durch Einwirkung von Chromsäure auf Propin das Methyl-acetylenoxyd erhalten habe. Wir haben diesen Versuch nachgearbeitet. Das Propin reagiert bei Zimmertemperatur unter bedeutender Wärmeentwicklung mit Chromsäure. Es wurden aber nur Säuren als Oxydationsprodukte erhalten. Nach unseren Beobachtungen liegt ein Irrtum von Berthelot vor, der auf dem folgenden Umstand beruht: Wir haben das Propin durch Methylierung von Acetylen erhalten. Berthelot gewann diese Verbindung durch Behandlung von Propylendibromid mit alkoholischem Kali. Wie A. Faworski nachgewiesen hat[4]) bildet sich bei dieser Reaktion aber neben dem Propin auch der Äthylisopropenyl-äther. Da dieser ebenfalls recht flüchtig ist, begleitet er das Propin. Bei der Einwirkung der Chromsäure auf das Gemisch dieser beiden Verbindungen reichert sich der Äther an, da er gegen Oxydationsmittel relativ beständig ist. Er fiel deshalb Berthelot in die Hände. Die von ihm als Methyl-acetylenoxyd beschriebene Verbindung hat genau den Siedepunkt 62—63° des Äthyl-isopropenyl-äthers und ist wahrscheinlich mit diesem identisch gewesen.

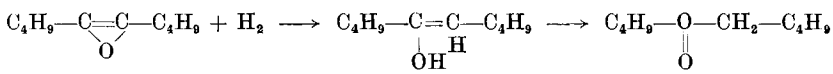
W. Madelung und M. E. Oberwegner[5]) haben mitgeteilt, daß sie durch Pyrolyse des 1-Methoxy-1,2-diphenyl-äthylenoxyds das Diphenyl-acetylen-oxyd erhalten haben.

W. G. Dauben, C. F. Hiskey und M. A. Muhs[6]) konnten diese Angaben nicht bestätigen. Sie nehmen an, daß die von diesen Forschern beschriebenen Verbindungen Benzoin-methyläther in verschiedenen Graden der Reinheit waren. N. Weiner und C. L. Stevens[7]) sind zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

---

[1]) IX. Liebigs Ann. Chem. **587**, 124 (1954).
[2]) I. Mitt.: Liebigs Ann. Chem. **577**, 60 (1952).
[3]) Bull. Soc. chim. France (II), **14**, 113 (1870).
[4]) J. prakt. Chem. (2), **37**, 533 (1888).
[5]) Liebigs Ann. Chem. **490**, 201 (1931).
[6]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 2082 (1952).
[7]) Abstracts of the XIIth. Internat. Congres of Pure and Applied Chemistry, New York, Sept. 1951, 404.

Auf einem ganz anderen Wege sind H. H. Schlubach und V. Franzen[2]) zu Verbindungen gelangt, die als Äthylenoxyde angesprochen wurden. Bei der Einwirkung von Peressigsäure auf Dibutyl-acetylen $C_{10}H_{18}$ wurde eine Verbindung isoliert, die nach ihrer Zusammensetzung $C_{10}H_{18}O$ das Dibutylacetylen-oxyd sein konnte. In analoger Weise wurde aus dem Dipropyl-acetylen eine Verbindung $C_8H_{14}O$ erhalten. Die Konstitution der beiden Verbindungen konnte aber noch nicht sichergestellt werden. Dies erscheint nunmehr gelungen. Wenn man auf Dibutyl-acetylen eine etwa 11-proc. Peressigsäure im Molverhältnis 1:1 einwirken läßt, erhält man neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial und geringen Mengen saurer Produkte bei der Destillation eine Verbindung, welche bei 35°/0,1 übergeht und die Zusammensetzung $C_{10}H_{18}O$ hat. Der von Schlubach und Franzen angegebene Sdp. 42°/0,01 dürfte auf einer unrichtigen Messung des Druckes beruhen. Bei der Hydrierung mit Platinoxyd wird genau 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Das erhaltene Hydrierungsprodukt bildet ein Semicarbazon vom Schmp. 54-55° und ein Hydantoin[8]). vom Schmp. 123°. Beide Verbindungen geben mit den gleichen Derivaten des durch Wasseranlagerung an Dibutyl-acetylen erhaltenen Butylamylketons keine Schmelzpunktsdepression. Mithin ist die Reaktion nach dem folgenden Schema verlaufen:



Schwieriger erwies sich die Reindarstellung des Dipropyl-acetylenoxyds aus dem Dipropyl-acetylen. Hier war es nicht möglich, sauerstoffreichere Begleitstoffe durch Destillation allein vollständig abzutrennen. Durch chromatographische Trennung an einer Silicagelsäule gelang es aber, eine Fraktion vom Sdp. 52°/3,5 zu isolieren, welche der Zusammensetzung $C_8H_{14}O$ entsprach. Diese Verbindung nahm bei der Hydrierung ebenfalls genau ein Mol Wasserstoff auf und ergab ein Semicarbazon und ein Hydantion, die mit den entsprechenden aus Propyl-butyl-keton erhaltenen Verbindungen keine Schmelzpunktsdepressionen zeigten.

Die bei der Hydratisierung der Acetylene in einer Reaktion erfolgende Zuführung von Sauerstoff und Wasserstoff ist also damit formal in zwei Stufen zerlegt, indem zuerst ein Atom Sauerstoff, dann zwei Atome Wasserstoff angelagert wurden.

Die Acetylenoxyde zeigen im Ultrarot charakteristische Spektren. Während das Dibutyl-acetylen in der Gegend von 1650 cm^{-1} keine Bande aufweist (Fig. 1), treten bei dem Dibutyl-acetylenoxyd drei charakteristische Banden bei 1632, 1685 und 1695 cm^{-1} auf (Fig. 2).

[8]) H. R. Henze u. R. J. Speer, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 522 (1942).

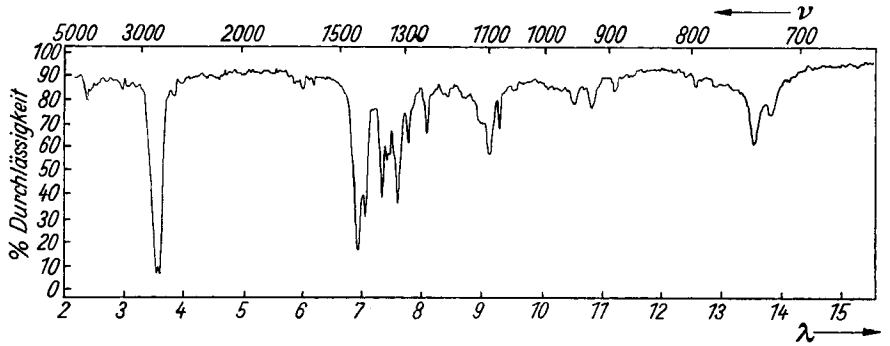


Fig. 1

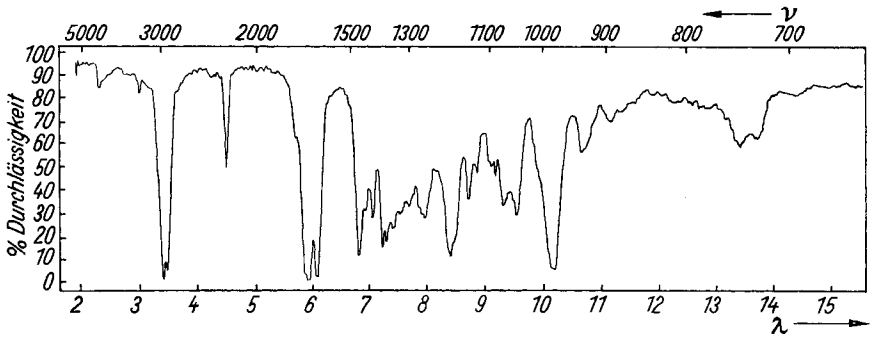


Fig. 2

Zum Vergleich wird das Spektrum des Butyl-amylketons beigefügt, bei dem nur eine Bande bei 1725 cm^{-1} erscheint (Fig. 3).

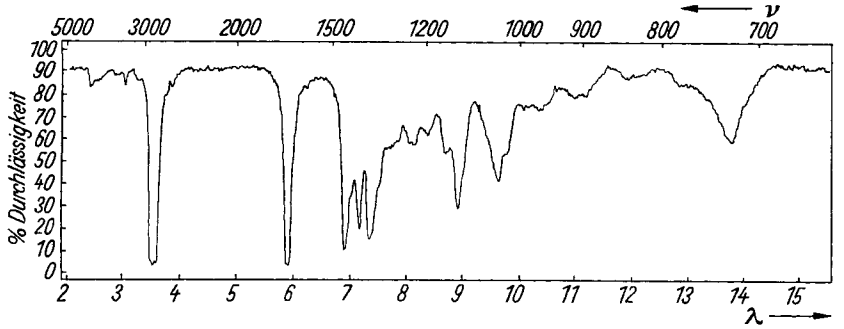


Fig. 3

Genau die gleichen drei Banden wie beim Dibutyl-acetylenoxyd sind auch im Spektrum des Dipropyl-acetylenoxyds sichtbar (Fig. 4).

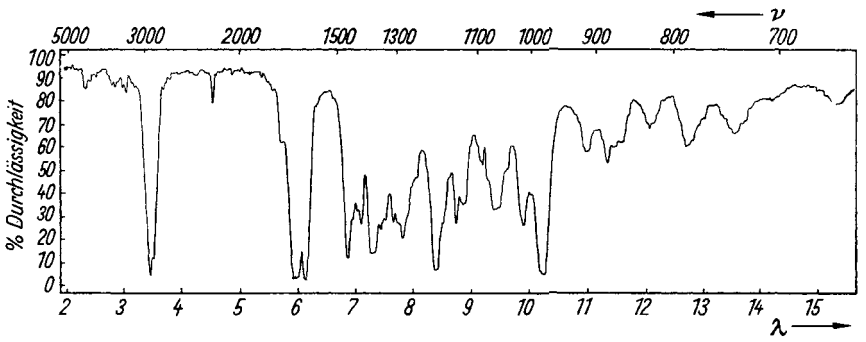


Fig. 4

Nach einer Ultrarotaufnahme des Dibutyl-acetylen-oxyds, die wir auf Veranlassung von Herrn Prof. E. R. H. Jones Herrn Dr. M. L. Whitting in Manchester verdanken, und einer Mitteilung des letzteren, sollte eine Verbindung mit Acetylen-oxydstruktur eine starke Absorption in der Gegend derjenigen von Vinyläthern, z. B. bei 1650 cm^{-1} zeigen. Da sich die drei beobachteten Banden wohl durch eine Mischung eines ungesättigten Ketons mit einer Äthylenverbindung, nicht aber durch eine einzige Verbindung deuten lassen, sollten sie für das Strukturelement — C—C — charakteristisch sein. Verbindungen
O
vom Typ CH_3, C_4H_9—O—CH=CH_2 und ähnliche, zeigen nur

eine oder zwei starke Banden in diesem Spektralbereich. Die beobachteten Banden bestätigen daher insoweit die vorgeschlagene Acetylen-oxyd-Formel.

Beschreibung der Versuche

Dibutyl-acetylen-oxyd

36 ccm Dibutyl-acetylen (0,2 Mol) wurden mit 0,2 Mol 11-proc. Peressigsäure versetzt und bei 20° stehengelassen. Nach 3 Tagen war die letztere verbraucht. Die überschüssige Essigsäure wurde bei 20° i. V. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es bildete sich eine Schicht von 31 ccm, die abgehoben und 3-mal mit Sodalösung gewaschen wurde. Es blieben 27 ccm zurück, die nach Trocknung in einer Ringspaltkolonne nach E. Jantzen destilliert wurden. Das Ergebnis ist aus der Fig. 5 ersichtlich.

Analysen der Fraktionen 6, 7 und 8 ergaben:

$C_{10}H_{18}O$	Ber.	C 77,86	H 11,76
	Gef. Fr. 6	» 77,65	» 11,64
	» 7	» 77,95	» 11,60
	» 8	» 77,59	» 11,53

Von der Fraktion 7 wurde das Ultrarotspektrum aufgenommen. 0,6970 g wurden mit Platinoxyd in Methanol hydriert. Wasserstoffaufnahme: ber. 102, gef. 104 ccm.

Dipropyl-acetylen-oxyd

29 ccm Dipropyl-acetylen (0,2 Mol) wurden mit 0,2 Mol 11-proc. Peressigsäure bei 20° stehengelassen. Temperaturerhöhungen auf 30° und 40° und portionsweise Zugabe der Peressigsäure ergaben keine Erhöhung der Ausbeuten. Nach 3 Tagen war die Peressigsäure verbraucht. Bei der analogen Aufarbeitung wie oben wurde eine Schicht von 16 ccm erhalten, die nach 3-maliger Wäsche mit Sodalösung auf 10 ccm zurückging. Das Ergebnis der Destillation in einer Mikroringspaltkolonne ist in Fig. 6 wiedergegeben.

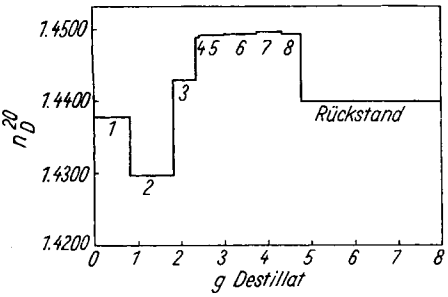


Fig. 5

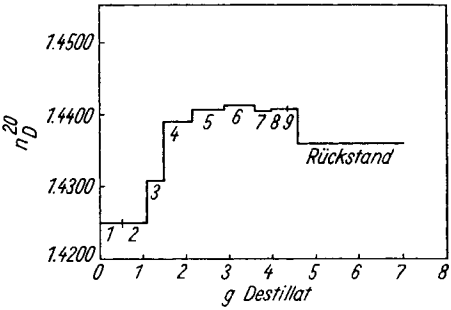


Fig. 6

Obgleich die Fraktionen 4 bis 9 einheitlich bei 53° übergingen, ließen die Verbrennungen erkennen, daß keine einheitliche Verbindung vorlag. Die Kohlenstoffwerte lagen 1,5—3% unter den berechneten. Die Ultrarotspektrogramme bestätigten, daß keine einheitliche Verbindung vorlag. Zur weiteren Reinigung wurden deshalb die Fraktionen an einer methanolfeuchten Silicagelsäule fraktioniert. Waschflüssigkeit Petroläther 30—50°. Das Ergebnis einer derartigen Trennung ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Fraktion	ccm	mg	n_D^{20}
1—4	26	0,0	—
5	5	11,5	—
6	5	173,0	1,4445
7	5	309,5	1,4446
8	5	270,8	1,4448
9	5	178,3	1,4449
10	5	72,4	1,4437
11	10	4,0	—

Die Verbrennung der Fraktionen 7 und 8 ergab

$C_8H_{14}O$	Ber.	C 76,12	H 11,18
	Gef. Fr. 7	» 76,34	» 11,24
	» 8	» 76,22	» 11,12

Molgew. nach Beckmann: Ber. 126, Gef. 124.

0,5116 g wurden mit Platinoxyd in Äthanol hydriert. Wasserstoffaufnahme: Ber. 91,1, Gef. 90,5 ccm.

Das Hydrierungsprodukt zeigte den typischen Ketongeruch und $n_D^{20} = 1{,}4142$. n_D eines durch Wasseranlagerung an Dipropyl-acetylen erhaltenen Ketons war 1,4141.

Synthese von 1,4-Butansultam

Von *Wilhelm Dirscherl, Friedrich Wilhelm Weingarten* und *Klaus Otto*

(Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Bonn/Rhein)

(Eingegangen am 7. Juli 1954)

(Mit 3 Figuren)

Wir haben vor einiger Zeit über die Synthese von Cystamin-Homologen (Bis-[ω-aminoalkyl]-disulfiden) berichtet[1]). Durch oxydative Aufspaltung der Disulfidbrücken sollte nun versucht werden, die entsprechenden Taurin-Homologen (ω-Aminoalkyl-sulfonsäuren) zu erhalten. Die Homologen mit 3, 4, 5 und 10 Methylengruppen sind bereits von P. Rumpf[2]) auf anderen Wegen dargestellt worden: Die 3 ersten Verbindungen u. a. durch Umsetzung der entsprechenden Bromalkyl-phthalimide bzw. -benzamide mit Natriumsulfit und anschließende Abspaltung von Phthalsäure, die Dekanverbindung aus Undecylensäure mit Bromwasserstoff und Natriumazid. Aus Cystamin hat A. Schöberl[3]) durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd Taurin erhalten. Die Anwendung dieses Oxydationsmittels auf Bis-(δ-aminobutyl)-disulfid verlief aber unbefriedigend, so daß wir nach anderen Möglichkeiten suchten. Dabei machten wir die Beobachtung, daß unsere Cystamin-Homologen in wäßriger Lösung mit Brom glatt zu reagieren vermögen. Versetzt man z. B. die verdünnte Lösung eines höheren Homologen bei Zimmertemperatur tropfenweise mit Brom, so bildet sich nach kurzer Zeit ein Niederschlag, der nach Neutralisation in eine dicke Fällung übergeht. Die aus Eisessig umkristallisierten Reaktionsprodukte erwiesen sich schon durch ihre wesentlich tieferen Schmelzpunkte als nicht identisch mit den erwarteten Taurinhomologen, ließen sich aber infolge ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse bisher nicht rein gewinnen. Dies ließ sich aber beim Butylhomologen des Cystamins erreichen. Wird nach beendeter Bromoxydation neutralisiert und zur Trockne eingedampft, so läßt sich daraus mit Chloroform eine Substanz extrahieren, die nach Umkristallisation aus n-Dibutyläther bei 114—115° schmilzt. Der in Chloroform unlösliche Rückstand wurde bei Zimmertemperatur mit 48-proc. HBr ausgezogen; der eingedampfte Extrakt lieferte nach Anreiben mit Äthanol und Umkristallisation aus Wasser-Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 260°.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **574**, 131 (1951).
[2]) Bull. Soc. chim. France (5) **5**, 871 (1938).
[3]) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **216**, 193 (1933).

Bei dem hochschmelzenden Produkt handelt es sich nach Analyse und Mischschmelzpunkt mit einem nach Rumpf[2]) hergestellten Präparat um die erwartete δ-Aminobutan-sulfonsäure.

Die tiefer schmelzende Substanz unterscheidet sich von dem gleichzeitig gebildeten Taurinhomologen durch den Mindergehalt von einem Molekül Wasser. Es dürfte somit ein Anhydroprodukt der δ-Aminobutan-sulfonsäure, ein sog. Sultam vorliegen, das nach folgender Gleichung, wahrscheinlich über das entsprechende Sulfobromid, entstehen kann:

$$[H_2N \cdot (CH_2)_4 \cdot S—]_2 + 4\,H_2O + 5\,Br_2 \longrightarrow 2\,H_2N \cdot (CH_2)_4 \cdot SO_2Br + 8\,HBr$$
$$\longrightarrow 2\,HN \cdot (CH_2)_4 \cdot SO_2 + 2\,HBr$$

Bromverbrauch und gebildete Säure stimmen mit der Bruttogleichung überein.

In der Literatur sind, auch in neuerer Zeit, mehrfach Verbindungen beschrieben worden, denen man die Konstitution von Sultamen zugeschrieben hat, ohne einen gültigen Beweis dafür zu erbringen. So hat J. W. James[4]) 1886 ein „Anhydrotaurin" der Formel $C_2H_5O_2NS$ durch Einleiten von NH_3 in eine ätherische Lösung von β-Chloräthan-α-sulfosäurechlorid erhalten. Dieselbe Verbindung gewann E. P. Kohler[5]) 1897 aus Äthan-α,β-disulfosäurechlorid und NH_3. Beide Autoren schrieben diesem Produkt eine ringförmige Struktur zu. Auch am Stickstoff substituierte Derivate wurden beschrieben[5, 6]), für welche aber W. Autenrieth[7]) die Konstitution von Äthylensulfonamiden bewiesen hat. P. W. Clutterbuck und J. B. Cohen[8]) kamen zur gleichen Schlußfolgerung, auch für das nichtsubstituierte „Anhydrotaurin". Schließlich beschrieben F. Asinger und F. Ebeneder[9]) die Darstellung von „γ-Propylsultam" und „δ-Butylsultam" aus den entsprechenden Oxysulfamiden durch Wasserabspaltung, J. H. Helberger, G. Manecke und H. M. Fischer[10]) die Bildung von „Butansultam" durch HCl-Abspaltung aus Chlorbutansulfamid bei 200° i. V. In beiden Arbeiten handelt es sich um ölige Produkte; im ersten Fall werden keinerlei Analysendaten mitgeteilt, im zweiten

[4]) J. prakt. Chem. (2) **34**, 350 (1886).
[5]) J. Amer. chem. Soc. **19**, 744 (1897).
[6]) H. Leymann, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 869 (1885).
[7]) W. Autenrieth u. P. Rudolph, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3473 (1901). — W. Autenrieth u. J. Koburger, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3626 (1903).
[8]) J. chem. Soc. [London] **1922**, 125.
[9]) DRP. 740814 vom 6. 5. 1942.
[10]) Liebigs Ann. Chem. **562**, 23 (1949).

stimmen sie mit der angenommenen Formulierung nur schlecht überein.

Somit ist bisher in keinem Falle, soweit uns die Literatur bekannt ist, der Beweis für das Vorliegen eines Sultams erbracht. Wir haben uns bemüht, diesen Beweis für unser gut kristallisiertes Produkt zu führen. Die analytische Zusammensetzung stimmt sehr gut mit der eines Sultams überein; die Molekulargewichtsbestimmung spricht für einfache Molekülgröße. Eine Aminogruppe ist im Gegensatz zu den entsprechenden Cystamin- und Taurin-Homologen mit Ninhydrin nicht mehr nachweisbar. Nach dem Ergebnis der Elektrotitration ist auch keine saure Gruppe vorhanden. Durch Kochen mit 48-proc. Bromwasserstoffsäure erhält man in sehr guter Ausbeute δ-Aminobutansulfonsäure. Mit konz. Salzsäure bzw. 2n-KOH läßt sich die Hydrolyse nach orientierenden Versuchen nicht oder kaum erzielen. Umgekehrt gelingt die Darstellung des Butansultams aus δ-Aminobutansulfonsäure durch Erhitzen mit Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid. Aminobutansulfochloride, in denen die Aminogruppe durch den Phthalrest oder Umsatz mit Phenylisocyanat geschützt war, scheinen sich nach orientierenden Versuchen für den Ringschluß nicht zu eignen.

Nach den mitgeteilten Befunden halten wir die Konstitution unseres niedrigschmelzenden Oxydationsproduktes als Sultam für gesichert. Das 1,4-Butansultam vom Schmp. 115° scheint der erste Vertreter dieses Verbindungstyps zu sein, dessen Name schon seit langer Zeit bestand, ohne daß seine Existenz bewiesen war.

Das Mengenverhältnis der bei der Bromoxydation nebeneinander auftretenden Reaktionsprodukte hängt von der angewandten Brommenge ab; verwendet man mehr Brom, als der obigen Reaktionsgleichung entspricht, so wird es zugunsten der δ-Aminobutansulfonsäure verschoben. Ausschließlich diese wird bei Oxydation mit verdünnter Salpetersäure erhalten. Oxydiert man durch Einleiten von Chlorgas (bis zur beginnenden Trübung), so steigt die Sultamausbeute auf rd. 40% gegenüber rd. 30% bei der Bromoxydation und auch die Ausbeute an δ-Aminobutansulfonsäure wird erhöht.

Die Oxydation der höheren Cystaminhomologen wird weiter untersucht.

Zur Charakterisierung werden die UR-Spektren von δ-Aminobutansulfonsäure und 1,4-Butansultam angegeben, für deren Anfertigung wir Herrn Professor Mecke (Freiburg) sehr zu Dank verpflichtet sind.

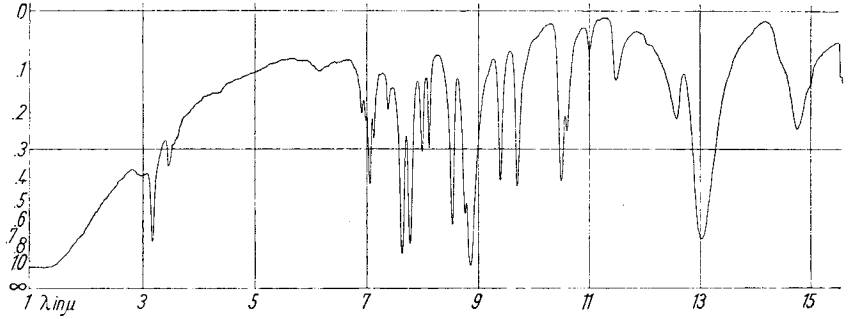


Fig. 1. UR-Spektrum von δ-Aminobutansulfonsäure. Feste Substanz in KBr.

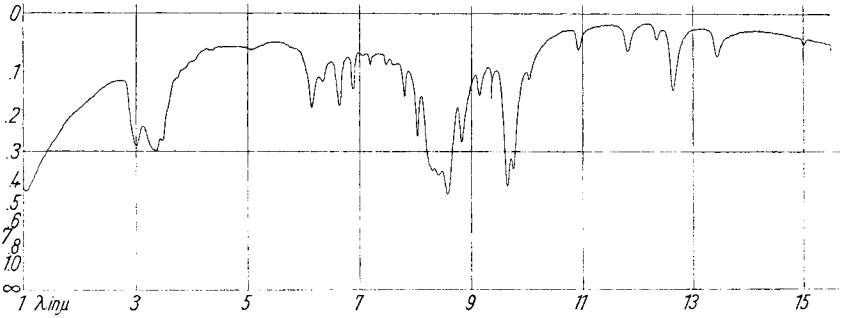


Fig. 2. UR-Spektrum von 1,4-Butansultam. Feste Substanz in KBr.

Fig. 3. 1,4-Butansultam (etwa nat. Größe).

Beschreibung der Versuche

1. 1,4-Butansultam und δ-Aminobutansulfonsäure aus Bis-(δ-aminobutyl)-disulfid

5 g Bis-(δ-aminobutyl)-disulfid-dihydrochlorid werden in 100 ccm Wasser gelöst und bei Zimmertemperatur unter Schütteln tropfenweise mit 4,6 ccm Brom versetzt, wobei schließlich eine schwache Trübung auftritt. Nach Neutralisation mit 2 n-KOH wird i. V. zur Trockne gedampft und der Rückstand

in der Wärme mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels nimmt man in heißem n-Dibutyläther auf und läßt auskristallisieren. Man erhält Butansultam vom Schmp. 115°. 1,23 g, Ausbeute 26%. Sdp. 143—145°/0,8.

$C_4H_9O_2NS$ (135,2)

Ber.	C 35,59	H 6,71	O 23,67	N 10,36	S 23,72
Gef.	» 35,56	» 6,74	» 23,77	» 10,17	» 23,55

Mol.gew. (kryosk. in Eisessig): 133; 122. Die Bestimmung nach Rast lieferte etwa 20—30% zu hohe Werte, vermutlich wegen der leichten Sublimierbarkeit des Sultams.

Das Sultam läßt sich i. V. (0,6 Torr) unterhalb seines Schmelzpunkts gut sublimieren und destilliert unzersetzt bei 143—145°/0,8. Es löst sich gut in Wasser, Alkohol, Chloroform und Essigester, weniger gut in Benzol und Äther und ist fast unlöslich in Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther. Zur Umkristallisation eignet sich besonders gut n-Dibutyläther, aus dem das Sultam in zentimeterlangen farblosen Kristallen (Fig. 3) anschießt.

Der in Chloroform unlösliche Anteil wird mit 10 ccm 48-proc. HBr bei Zimmertemperatur extrahiert, der Extrakt von KBr abfiltriert und i. V. zum Sirup eingedampft. Die bei Zusatz von Äthanol auskristallisierende δ-Aminobutansulfonsäure wird aus wenig Wasser durch Zugabe von Alkohol umkristallisiert. Schmp. 260° (Block). 0,63 g. Ausbeute 12%. Die Umkristallisation bedingt große Verluste.

$C_4H_{11}O_3NS$ (153,2)

Ber.	C 31,36	H 7,24	O 31,33	N 9,15	S 20,93
Gef.	» 30,57	» 7,29	» 31,24	» 9,30	» 20,80

2. 1,4-Butansultam aus δ-Aminobutansulfonsäure

0,2 g δ-Aminobutansulfonsäure werden in 4 ccm Phosphoroxychlorid unter gelindem Erwärmen gelöst und nach Abkühlen mit 0,3 g PCl_5 versetzt. Dann wird i. V. zur Trockne eingedampft, wobei Reaktion einsetzt. Der sirupöse Rückstand wird mit 2 n-KOH neutralisiert und wiederum zur Trockne gedampft. Mehrmalige Extraktion mit Chloroform und nachfolgendes Umkristallisieren aus n-Dibutyläther liefert reines Sultam. 99 mg, Ausbeute 56%.

3. δ-Aminobutansulfonsäure aus 1,4-Butansultam

0,2 g Sultam werden mit 5 ccm 48-proc. HBr 2 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Danach wird i. V. eingedampft und der sirupöse Rückstand mit Äthanol versetzt. Die δ-Aminobutansulfonsäure kristallisiert in praktisch reiner Form aus. 0,19 g, Ausbeute 83%.

Über eine Vorstufe des Triose-Reduktons bei der alkalischen Hexose-Spaltung

34. Mitteilung über Reduktone

Von *Hans von Euler* und *Hans Hasselquist*

(Aus dem Institut für organ.-chem. Forschung der Universität Stockholm)

(Eingelaufen am 30. Juni 1954)

(Mit 5 Figuren im Text)

Der Reaktionsverlauf der Hexose-Spaltungen in alkalischen Lösungen verschiedener Konzentrationen ist bekanntlich von zahlreichen Forschern mit verschiedenen Ergebnissen untersucht worden. Wir erinnern an die in mancher Hinsicht grundlegenden Versuche von Lobry de Bruyn und Alberda van Ekenstein, sehen hier aber von der weiteren Aufzählung der vor 1930 erschienenen Arbeiten ab und erwähnen nur diejenigen neueren Untersuchungen, die mit unserer Problemstellung direkt zusammenhängen.

1. Ultraviolett-Absorptionen von Glucose- und Fruktose-Lösungen

(mitbearbeitet von *Erik Eriksson*)

In einer vorhergehenden Mitteilung dieser Serie[1]) sind die UV-Absorptionen alkalisch behandelter Glucose-Lösungen untersucht worden, von denen man zur Darstellung von Triose-Reduktion ausgeht. In Wiederholung von Versuchen von Gabryelski und Marchlewski[2]) haben wir die Absorption von Lösungen gemessen, welche sowohl bez. Glucose als bez. NaOH 0,5n waren und durch schnelles Mischen der 1n-Lösungen der beiden Komponenten hergestellt wurden (Glucose-Mischung a). Es hatten sich die Absorptions-Maxima ergeben:

Sofort nach Mischung 268 mμ 310 mμ
Nach 72 Stunden 293,5 mμ

Unter den von Marchlewski eingehaltenen Bedingungen betrug nach Euler, Hasselquist und Hanshoff der Verbrauch an Tillmans-Reagens (TR) in 1,5 Min. bei 20° 0,05 Mol.

Für die alkalische Glucose-Lösung a fanden Euler, Hasselquist und Hanshoff im Beckman-Apparat nach der Reaktionszeit 48 Stunden das Absorptions-Maximum 290 mμ.

[1]) Euler, H. Hasselquist u. G. Hanshoff, Z. Naturforsch. **8b**, 636 (1953).
[2]) Biochem. Z. **261**, 393 (1933).

Diese Lösung erwies sich nach Ansäuern und darauf folgender Titration mit TR als $3 \cdot 10^{-5}$ molar bez. Triose-Redukton.

5 ccm der Glucose-Mischung a verbrauchten (angesäuert):

Nach 1—15 Min.	0,1 — 0,5 ccm	0,00079	n-TR-Lös.
Nach 24 Stunden	1,5 »	0,0079	» »
Nach 48 »	4,7 »	0,0079	» »

Neuerdings ist die UV-Absorption alkalischer Glucose-Lösungen von F. Petuely und N. Meixner[3]) untersucht worden[4]), und zwar nach sehr kurzen Reaktionszeiten. In Lösung von 0,5n-Glucose in 0,5n-Natronlauge erscheint nach Petuely einige Sekunden nach der Herstellung ein niedriges Maximum im UV bei 278 mμ, das nach wenigen Minuten wieder verschwindet, während ein Maximum bei 312 mμ neu entsteht.

Euler, Hasselquist und Hanshoff haben im Anschluß an ihre oben zitierte Arbeit in einer zweiten Mitteilung[5]) die UV-Absorption alkalischer Hexose-Lösungen erneut untersucht, und zwar mit folgenden Ergebnissen:

„Im Gegensatz zu den das Tillmans-Reagens auch in saurer Lösung reduzierenden Reduktonen beginnt bei der (unveränderten) Glucose und anderen Aldohexosen in alkalischer Lösung die TR-Reduktion erst bei einem p_H-Wert von 12. Damit wird die Reduktionsfähigkeit von Fruktose quantitativ verglichen. In mäßig starken NaOH-Lösungen (0,1—1,0-n) zeigen Hexosen nach kurzer Zeit Absorptions-Maxima, die zum Teil von der Bildung von Triose-Redukton herrühren."

Diese Untersuchung haben wir durch die folgenden Absorptionsmessungen ergänzt, besonders bezüglich des von Petuely betonten Einflusses des Umkristallisierens auf das optische Verhalten der Glucose[6]) (Tab. 2 u. 3), sowie bezüglich der Absorption des Triose-Reduktons (Fig. 1).

Wie besonders aus den Fig. 2 u. 3 hervorgeht, zeigen unsere Versuchsreihen, die alle unter Stickstoff-atmosphäre ausgeführt wurden, nur einen unwesentlichen Einfluß der Umkristallisierung auf die UV-Absorption der Glucose-Lösungen unter den angegebenen

[3]) Chem. Ber. **86**, 1255 (1953).

[4]) Siehe auch die UV-Absorptionsmessungen von W. G. Berl und C. E. Feazel, Agricultural and Food Chemistry **2**, 37 (1954).

[5]) Euler, H. Hasselquist u. G. Hanshoff, Ark. Kemi **6**, Nr. 44 (1953).

[6]) Unter welchen Umständen das vorübergehende Absorptions-Maximum, 312 mpr, wie es Petuely beschreibt, in Glucose-Lösungen auftritt, haben wir nicht näher untersucht, da diese Frage außerhalb unserer Problemstellung liegt. Vgl. auch F. Petuely u. U. Künsberg, Chem. **83**, 80 (1952) und Chem. **84**, 116 (1953). — F. Petuely u. H. F. Bauer, Mh. Chem. **83**, 758 (1952). — F. Petuely, Mh. Chem. **84**, 298 (1953).

Reaktionsbedingungen. Es bestätigt sich unser früherer Befund, daß sich die Absorption des Triose-Reduktons bei 277,5 mμ geltend macht. Indessen ist das Triose-Redukton, wie schon betont, nicht

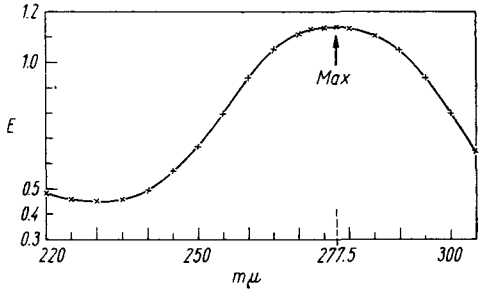


Fig. 1

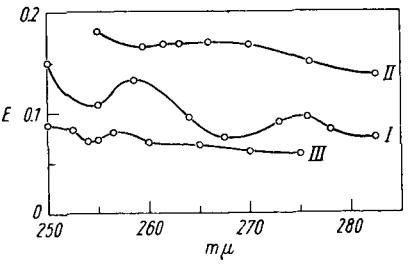


Fig. 2

Fig. 1. Glucose. 270 mg Glucose + 1 ccm Wasser + 1 ccm ln-NaOH (unter N_2), bei 90° 3 Minuten, dann Zusatz von HCl bis p_H 6. Zur Absorptions-Messung wird die Lösung mit H_2O auf 25 ccm verdünnt.

Fig. 2. Glucose, Analyt. reagent, J. T. Bakers Chem. Comp.
Kurve I: 2-mal umkrist. Alkohol + Wasser 3 Minuten
» II: 3-mal umkrist. Alkohol + Wasser 4 Minuten
» III: Wie I, gemessen nach 5 Tagen (Exsicc.) 3 Minuten

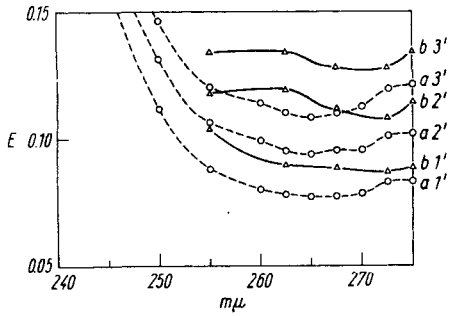


Fig. 3

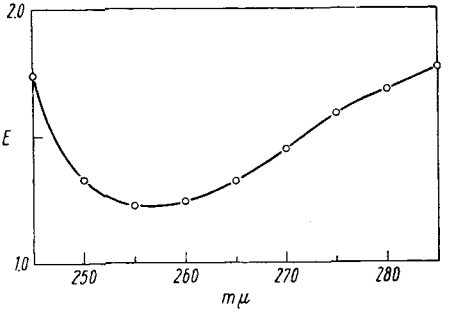


Fig. 4

Fig. 3. Ablesungen nach 1 bzw. 2 oder 3 Minuten
Kurven a. Glucose umkrist. aus Eisessig, dann aus Alkohol
Kurven b. Glucose umkrist. wie bei a und außerdem noch einmal aus Wasser-Alkohol

Fig. 4. Reinste Fructose. Lösung 1 molar Fructose, 1 molar NaOH. Die Punkte sind 1 Minute nach Bereitung der Lösung bestimmt.

das einzige Produkt, welches bei der einschlägigen alkalischen Behandlung der Glucose auftritt. Schon F. Weygand[7]) hat auf Grund seiner papierchromatographischen Versuche das gleichzeitige Auftreten weiterer Endiole in Betracht gezogen.

[7] Ark. Kemi, **3**, Nr. 2 (1950/51).

„Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich bei den langsamer als Redukton wandernden Verbindungen um Endiole handelt, bei denen die Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 2,3 oder 3,4 der Zuckerkette liegen."

Da nach noch nicht veröffentlichten Beobachtungen auch damit zu rechnen war, daß ein Endiol mit 5 C-Atomen auftritt, haben wir die bei der früher beschriebenen Triose-Redukton-Darstellung auftretenden Produkte fraktioniert, und zwar besonders unter Verwendung der Bleisalze.

Auch unsere papierchromatographischen Versuche hatten ergeben, daß eine Glucose-Lösung nach Einwirkung von Alkali nicht nur Triose-Redukton enthielt, sondern auch ein zweites, in saurer Lösung stabiles Endiol. Bei der Untersuchung dieser Lösung im Beckman-Apparat zeigte sich bei $p_H = 6{,}5$ indessen nur ein Absorptions-Maximum, nämlich die für Triose-Redukton charakteristische Bande bei 277,5 mμ. Bei diesem p_H scheint also Endiol II das gleiche Maximum zu besitzen wie das Triose-Redukton.

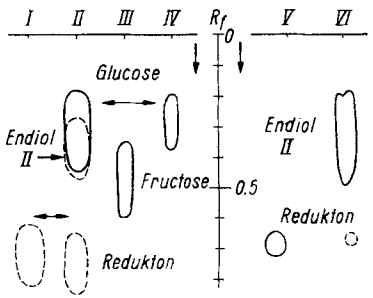


Fig. 5a. Bleisalz des Endiols II

Fig. 5b. Endiol II

Um dieses Endiol II näher kennenzulernen haben wir es unternommen, das Pb-Salz desselben zu isolieren.

20 g Glucose in 50 ccm Wasser wurden mit 10 g $PbAc_2$ versetzt; nach Erwärmen auf 80° wurden 50 ccm 2n-Natronlauge zugegeben. Nach 3 Minuten wurde die Lösung mit Eisessig bis $p_H = 7{,}5$ versetzt und dann rasch abgekühlt. Das dabei rasch ausfallende braune Bleisalz bestand zum größten Teil aus dem Pb-Salz des Endiols II, von dem 1,1 g abfiltriert werden konnte. Das Filtrat wurde nun vorsichtig mit Aceton versetzt, wodurch eine weitere Fällung entstand, die abfiltriert und mit einer Aceton-Methanol-Mischung 1:1 und schließlich mit reinem Methanol gewaschen wurde. Die erhaltene Fällung, 1,9 g, wurde in 10—15 ccm Wasser aufgeschlämmt, vom ungelösten Rückstand (hauptsächlich Pb-Salz des Endiols II) abfiltriert.

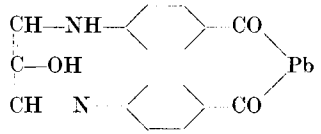
Das Endiol II-Pb-Salz verbraucht in saurer wäßriger Lösung Tillmans-Reagens.

Die chromatographische Untersuchung des Bleisalzes des Endiols II (siehe Fig. 5a) zeigte, daß die Lösung frei von Redukton war. (Die ausgezogenen Linien geben die beobachteten Flecken an, die gestrichelten Linien die zu erwartende Lage des Triose-Reduktons.)

Chromatographische Untersuchung des Endiols II. Das Bleisalz wurde in wenig Wasser aufgeschlämmt und mit Schwefelwasserstoff umgesetzt. Das PbS wurde abfiltriert und die klare Lösung der Papierchromatographie unterworfen (Fig. 5b).

Fig. 5a zeigt die bedeutend langsamere Wanderung des Bleisalzes, Fig. 5b die langsamere Wanderung des freien Endiols II. Angaben zur Methodik S. 210.

Läßt man das in oben angegebener Weise (aus 20 g Glucose und 10 g Bleiacetat) dargestellte Bleisalz des Endiols II mit 10 g p-Aminobenzoesäure in 450 ccm Eisessig bei 20° stehen, so bildet sich eine gut kristallisierende Substanz, welche — wie Analysen und Mischschmp. zeigen — identisch ist mit dem Bleisalz des Kondensationsproduktes aus p-Aminobenzoesäure und Triose-Reduktон, dem also die Zusammensetzung $C_{17}H_{12}O_5N_2Pb$ zukommt, und dem die folgende Struktur zuzuschreiben ist.



Versetzt man das Triose-Reduktон in stark essigsaurer Lösung und in Gegenwart von viel Bleiacetat (wobei das zuerst ausfallende Triose-Reduktон-Bleisalz wieder in Lösung geht) mit einem großen Überschuß (5 Mole) von p-Aminobenzoesäure in Eisessig-Lösung, so erhält man eine intensiv rote, schwerlösliche Substanz, die auch durch Einwirkung von p-Aminobenzoesäure auf das Pb-Salz des Endiols II entsteht.

In diesem Zusammenhang muß an einen Versuch von Eistert und Arnemann[8]) über den Umsatz von p-Aminobenzoesäure mit alkalisch behandelter, Triose-Reduktон enthaltender Glucose-Lösung erinnert werden. Eistert und Mitarb. erhielten bei ihrem Versuch als Kondensationsprodukt mit p-Aminobenzoesäure ein gelbes, in Wasser praktisch unlösliches Salz vom Zersetzungspunkt 294°.

Beschreibung der Versuche

Bleisalz der Endiol II-Verbindung der p-Aminobenzoesäure

162 g Glucose und 90 g $PbAc_2$ in 450 ccm Wasser wurden auf 80° erwärmt und unter Umrühren mit 450 ccm einer 2n-Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann 3 Minuten auf 80° gehalten, worauf mit Eisessig (12,9 ccm) auf p_H 7,7 eingestellt wurde; hierbei fällt fast nur das Bleisalz des Endiols II (neben wenig Bleisalz des Triose-Reduktons) aus; ein wenig Bleisalz des Endiols II bleibt in Lösung.

[8]) Siehe B. Eistert, Houben-Weyl-Müller, Band II, S. 397/98 (1954). Ferner B. Eistert u. H. Hasselquist, Ark. Kemi **4**, Nr. 12 (1952) sowie B. Eistert, Ark. Kemi **2**, Nr. 6 (1950); H. Hasselquist, Ark. Kemi **6**, Nr. 37 (1953).

Das Pb-Salz des Endiols II wurde in etwas Essigsäure gelöst und das Filtrat wurde, mit 10 g p-Aminobenzoesäure in 450 ccm Eisessig versetzt, bei 20° gehalten, wobei das Reaktionsprodukt in Form mikroskopisch kleiner roter Nadeln ausfiel, die mit Wasser und dann mit Alkohol gewaschen wurden. Um anwesende kleine Mengen einer Triose-Redukton-Aminobenzoesäure-Verbindung (kleine gelbe Nadeln) zu entfernen, wurde die Kristallmasse in 10 ccm Pyridin aufgeschlämmt, auf 40° erwärmt und warm filtriert, wobei die Aminobenzoesäure-Verbindung des Endiols II ungelöst zurückbleibt. Ausbeute 3,2 g vom Schmp. $> 300°$.

Das Endiol II-Derivat enthielt Pb und ist identisch mit der aus Triose-Redukton erhaltenen Pb-p-Aminobenzoesäure-Verbindung.

Das dargestellte Pb-Salz der Endiol II-p-Aminobenzoesäure-Verbindung ist schwerlöslich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln, leicht löslich in Alkali und verbraucht in alkalischer Lösung Tillmans-Reagens.

Das freie Endiol II wird erhalten durch Aufschlämmung des Pb-Salzes in Wasser und Zusatz von HCl, wobei es in Form kleiner gelber, grünlich fluorescierender dünner Nadeln ausfällt.

Analysen. 112,0 mg des Pb-Salzes wurden in wenig Wasser aufgeschlämmt und nach Zusatz des gleichen Volumens konz. Salpetersäure zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde nach Abkühlen und Verdünnen mit Wasser auf deutlich alkalische Reaktion gebracht und dann mit Essigsäure angesäuert. Man ließ die Lösung mit einem Überschuß von Kaliumchromat 24 Stunden stehen und filtrierte dann das gebildete Bleichromat durch ein gewogenes Glasfilter ab. Der gewaschene und getrocknete Niederschlag entsprach 38,8% Pb.

$C_{17}H_{12}O_5N_2Pb$	Ber.	C 38,42	H 2,28	N 5,27	Pb 38,99
	Gef.	» 38,12	» 3,10	» 5,52	» 38,80

Untersuchung der UV-Absorptionsspektren im Beckman-Apparat

Fig. 1—3. Zur Messung jedes Punktes wurden 270 mg Glucose (reinstes Präparat von J. T. Bakers Chem. Comp., Philadelphia, in 1,5 ccm Wasser gelöst, mit 1,5 ccm 1n-Natronlauge versetzt und zur Bestimmung des Wertes der Zeit 0 unmittelbar gemessen.

Alles verwendete Wasser war durch Auskochen sorgfältig von Sauerstoff befreit. Temperatur 21°.

Wie aus der Fig. 2 ersichtlich, verschwinden die beiden Maxima der Kurve I sowohl bei weiterem Umkristallisieren als bei längerem Stehen im Exsiccator.

Papierchromatographie der alkalisch behandelten Glucoselösungen

270 mg der 3-mal umkristallisierten analysenreinen Glucose, in 1 ccm sauerstoff-freien Wassers gelöst, wurde in Stickstoff-Atmosphäre mit 1 ccm 1n-Natronlauge versetzt; die Mischung wurde 3 Min. bei 90° gehalten und hierauf mit Eisessig angesäuert. Diese Lösung wurde chromatographiert.

Munktell-Papier OB. — Lösung: 4 Teile n-Butanol, 1 Teil Eisessig, 1 Teil Wasser.

Entwicklung durch 0,1n-Silbernitrat.

Die in Fig. 5 durch ausgezogene Umgrenzung bezeichneten Flecken entstanden sofort mit grauschwarzer Farbe, während braune Flecken der Hexosen erst nach Behandlung des Papiers mit Ammoniaklösung und darauffolgende 10 Minuten lange Erhitzung auf 120° erscheinen.

Brevifolin und Brevifolin-carbonsäure

XXI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe [1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Karl Bernauer*[2])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 6. Juli 1954)

Bei der Untersuchung der „Dividivi" genannten, getrockneten Früchte von Caesalpinia coriaria war die schon zuvor in den Myrobalanen entdeckte Chebulagsäure[3, 4]) und als neuer Ellagengerbstoff das Corilagin[5]) aufgefunden worden. Es lag nahe, auch die — meist als „Algarobilla" bezeichneten — Früchte der verwandten Leguminose Caesalpinia brevifolia einer Bearbeitung zu unterziehen, zumal sich in der Literatur Hinweise auf die Ähnlichkeit beider Gerbmittel finden[6]).

Die wenigen, meist älteren Arbeiten über Algarobilla[7]) weisen übereinstimmend Gallussäure, Ellagsäure und Glucose (diese nicht sicher) nach. Im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen beanspruchen zwei Patentanmeldungen der Fa. Dr. A. Heinemann aus dem Jahre 1901[8]) ein gewisses Interesse, weil sie die Gewinnung von Ellagsäure aus Algorabilla oder Dividivi durch Kochen der wäßrigen Extrakte beschreiben. Wir haben das gleiche Verfahren zur Darstellung eines neuen Gerbstoffbausteins benutzt, der wegen seiner Ähnlichkeit mit Ellagsäure von den früheren Bearbeitern offenbar übersehen worden ist.

Wie bei der Gewinnung der Chebulagsäure und des Corilagins aus Dividivi[4, 5]) haben wir die Gesamtgerbstoffe von Algarobilla durch fraktionierte Extraktion bei verschiedenem p_H in „phenolsaure" und „carboxylsaure" Gerbstoffe getrennt und beide Fraktionen durch Gegenstromverteilung weiter zerlegt. Der Verlauf der Verteilung wurde papierchromatographisch und polarimetrisch verfolgt.

---

[1]) XX. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **587**, 75 (1954).

[2]) Teile dieser Arbeit sind in der Dissertation K. Bernauer, Heidelberg 1952, enthalten.

[3]) O. Th. Schmidt u. W. Nieswandt, Liebigs Ann. Chem. **568**, 165 (1950).

[4]) O. Th. Schmidt u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. **569**, 149 (1950).

[5]) O. Th. Schmidt u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. **571**, 232 (1951).

[6]) H. Gnamm, Die Gerbstoffe und Gerbmittel. Stuttgart 1949, S. 234.

[7]) G. Zölffel, Über die Gerbstoffe der Algarobilla und Myrobalanen. Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **229**, 123 (1891); M. Nierenstein, Collegium **162**, 197 (1905).

[8]) Chem. Zbl. **1903**, I, 11.

Chebulagsäure oder Corilagin konnten wir in Algarobilla nicht finden. Auch papierchromatographisch ergaben sich keine Hinweise für das Vorliegen einer dieser Substanzen. Damit stimmt überein, daß alle phenolsauren Gegenstromfraktionen positiv drehten, während Corilagin die auffallend hohe negative Drehung von —246° besitzt[5]).

Es gelang jedoch, aus dem phenolsauren Anteil der Algarobilla-Extrakte durch Gegenstromverteilung einen neuen, kristallisierten Gerbstoff zu isolieren, den wir, da er aus Caesalpinia brevifolia stammt und bei der Hydrolyse Ellagsäure abspaltet, „Brevilagin" nennen. Die neue Verbindung, die noch der eingehenderen Untersuchung bedarf, ist gelb und hat die spez. Drehung +146,6° (Äthanol, c = 2).

Das Brevilagin liefert bei der Hydrolyse neben Ellagsäure und Glucose auch ein neues, kristallisiertes Spaltstück, für welches wir den Namen „Brevifolin-carbonsäure" vorschlagen. Diese Säure isolierten wir auch durch Gegenstromverteilung aus der carboxylsauren Fraktion der Algarobilla-Gerbstoffe.

Kristallwasserhaltige Brevifolin-carbonsäure bildet schöne gelbe Prismen. Beim Trocknen wird sie blaßgelb. Die wasserfreie Substanz ist sehr hygroskopisch. Im Chromatogramm[9]) erscheint sie als Doppelfleck (R_f = 0,49 und 0,58). In wäßriger Lösung gibt sie mit Al^{+++} und Ni^{++} kräftig gelbe Farblacke, in Methanol mit Eisen(III)-chlorid eine grünstichige Blaufärbung. Die Probe auf Endiol nach Weygand-Csendes[10]) ist positiv, die auf 1-Enol-3-keto-verbindungen[10]) negativ. Die Griesmayer-Reichelsche Probe[11]) führt genau wie bei Ellagsäure zu einer rotvioletten Färbung. Aus neutraler und essigsaurer Lösung wird Brevifolin-carbonsäure durch Bleiacetat ausgefällt. —

Mit Diazomethan in wasserfreiem Methanol läßt sich die Brevifolin-carbonsäure in ein kristallisiertes Tetramethylderivat vom Schmelzpunkt 164° überführen. — In Anilin löst sich Brevifolin-carbonsäure spielend mit roter (!) Farbe. Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin entsteht ein Dinitro-phenylhydrazon. — Aus der Analyse der wasserfreien Brevifolin-carbonsäure und ihres Tetramethylproduktes folgt die Summenformel $C_{13}H_8O_8$.

Beim Erhitzen in Wasser, 2n-Schwefelsäure oder Dimethylanilin gibt die Brevifolin-carbonsäure CO_2 ab und geht in eine neue kristallisierte Verbindung über, die wir „Brevifolin" nennen, und

[9]) Ausführung nach O. Th. Schmidt u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. **571**, 41 (1951).

[10]) Chem. Ber. **85**, 45 (1952).

[11]) L. Reichel u. A. Schwab, Liebigs Ann. Chem. **550**, 152 (1942).

die auch direkt aus den Algarobilla-Extrakten hergestellt werden kann. Die Decarboxylierung in Wasser läßt sich schön papierchromatographisch verfolgen.

Zur Darstellung des Brevifolins wird ein mit Aceton hergestellter Algarobilla-Extrakt in Wasser aufgenommen und 70 Stunden bei natürlichem p_H auf siedendem Wasserbad erhitzt. Aus dem sich dabei ausscheidenden Hydrolyse-Niederschlag wird in einer Reihe von Extraktionen und Umkristallisationen mit Äthanol und Methanol das Brevifolin herausgearbeitet. Aus 500 g Ausgangsmaterial werden etwa 10 g reines Brevifolin erhalten). (Einzelheiten im Versuchsteil.)

Die Auffindung und leichte Zugänglichkeit des Brevifolins ermöglichte es, die Konstitutionsaufklärung auch der Brevifolincarbonsäure weitgehend am Brevifolin durchzuführen.

Brevifolin ist eine blaßgelbe Substanz von ausgeprägter Kristallisationstendenz. Aus Methanol-Wasser (9:1) kristallisiert das kräftiger gelbe Trihydrat, aus Methanol die wasserfreie Verbindung (siehe Versuchsteil). Seine Farbreaktionen sind dieselben wie die der Brevifolin-carbonsäure (s. o.). Mit wenig Pyridin bildet es spontan lange Kristallnadeln einer Additionsverbindung (Mikroreaktion!); auch darin ähnelt es der Ellagsäure.

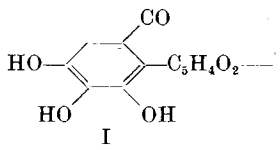
Aus Analyse und Molekulargewichtsbestimmung durch potentiometrische Titration des Tetramethylderivates ergibt sich für das Brevifolin die Summenformel $C_{12}H_8O_6$. Mit Diazomethan erhält man ein Trimethylderivat $C_{15}H_{14}O_6$, mit Acetanhydrid und wenig Pyridin ein Triacetylprodukt. Zieht man noch die grünstichig blaue Eisenchlorid-Reaktion in Betracht, so kommt man zu dem Schluß, daß drei benachbarte phenolische Hydroxyle die einzigen sauren Gruppen im Molekül sind. Durch Erwärmen mit wäßrigem Alkali kann man Trimethyl-brevifolin in Lösung bringen. Beim Abkühlen scheidet es sich nicht wieder aus, wohl aber beim Ansäuern. Mit Dimethylsulfat und Lauge wird aus Trimethyl-brevifolin eine Tetramethylverbindung $C_{16}H_{18}O_7$ mit freier Carboxylgruppe (durch potentiometrische Titration nachweisbar) erhalten. Diazomethan liefert daraus den Methylester $C_{17}H_{20}O_7$. Es ist also eine Lactongruppierung im Molekül vorhanden. — Die Tetramethylverbindung wird durch längeres Erwärmen in verdünnter Salzsäure in Trimethyl-brevifolin zurückverwandelt. Diese leichte partielle Entmethylierung deutet auf eine Enoläther-gruppierung in der Tetramethyl-verbindung und eine Enol-lacton-gruppierung im Trimethyl-brevifolin hin. — Trimethyl-brevifolin und die Tetramethyl-verbindung geben beide (letztere unter partieller Entmethylierung) in salzsaurem Methanol das gleiche 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Mit diesem Nachweis einer Carbonylgruppe sind

die Funktionen aller sechs Sauerstoffatome des Brevifolins festgelegt.

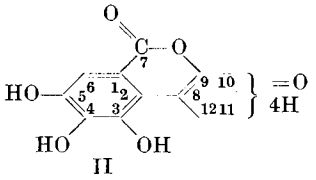
Das Kohlenstoffgerüst des Brevifolins erhellt aus einer Reihe von Abbauprodukten. Unterwirft man Trimethyl-brevifolin der Einwirkung von alkalischem Ferricyanid nach einer Vorschrift, die Robert D. Haworth für die Oxydation der Trimethyl-chebulsäure angegeben hat[12]), so erhält man wie dort 3,4,5-Trimethoxyphthalsäureanhydrid. Nimmt man die Carboxylgruppe des Lactons in Gallussäurestellung am aromatischen Kern an, was — wie weiter unten gezeigt wird — berechtigt ist, so kann die Konstitution des Brevifolins durch die provisorische Formel I ausgedrückt werden, wobei der Rest $C_5H_4O_2$ die Gruppierungen —CO— und

O

—C=C— enthalten muß. Wollte man diesen Rest als offene Kette formulieren, so müßte außer der Enoldoppelbindung noch eine zweite C—C-Doppelbindung vorhanden sein. Dem widerspricht die Tatsache, daß sich die Tetramethyl-verbindung mit Palladium-Bariumsulfat als Katalysator nicht hydrieren läßt. Völlig unvereinbar mit einer offenen Seitenkette ist aber das Abbauprodukt Bernsteinsäure, das bei der Oxydation des Trimethyl-brevifolins mit Kaliumpermanganat resultiert; und zwar weil neben den bereits nachgewiesenen Gruppierungen in einer Kette —$C_5H_4O_2$— eine Methylengruppe keinen Platz mehr findet. Daß aber mindestens eine Methylengruppe im Molekül vorhanden ist, überdies α-ständig zum Carbonyl, läßt sich auch durch die Reaktion von Brevifolin und Benzaldehyd in salzsaurem Methanol zeigen, bei welcher Kondensation zu einem tiefgelben Benzal-brevifolin eintritt. Somit kommt man zwangsläufig zu dem Schluß, daß im Brevifolin ein Fünfring mit einem Gallussäurerest verknüpft ist (Formel II).



I

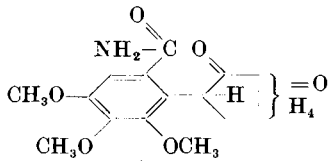


II

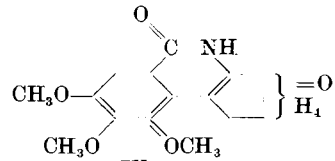
Auf den Fünfring sind vier Wasserstoffatome, ein Ketosauerstoff und eine Enol-doppelbindung zu verteilen. Die Enolisierung muß in der Lage der beiden Sauerstoffatome zueinander begründet sein. Möglicherweise erfährt sie durch Konjugation mit dem aromatischen

[12]) Robert D. Haworth u. Leslie B. de Silva, J. chem. Soc. [London] **1951**, 3511; vgl. auch R. D. Haworth et al., J. chem. Soc. [London] **1949**, 3276.

System eine zusätzliche Stabilisierung. Der Fünfring hat demgemäß entweder die Anordnung eines enolisierten α-Diketons mit dem Keto-sauerstoff am C-Atom 10 oder eines enolisierten β-Diketons mit dem Keto-sauerstoff am C-Atom 12. In beiden Fällen kann die Enol-doppelbindung nur zwischen den C-Atomen 8 und 9 liegen. — Von cyclischen α-Diketonen ist bekannt[13]), daß sie eine ausgeprägte Enolisierungstendenz haben; das würde der Stabilität des Enol-lactons entsprechen. Deshalb und auf Grund genetischer Betrachtungen hielten wir von vornherein α-Anordnung beider Sauerstoffatome am Fünfring für wahrscheinlicher. Um sie nachzuweisen, stellten wir das Amid (III) her, das wir jedoch mit o-Phenylen-



III



IV

diamin nicht zu einem Chinoxalin-derivat kondensieren konnten, obwohl es sicher als echtes α-Diketon vorliegt, wie mit Hilfe des U. V.-Spektrogramms in der nachstehenden Arbeit[14]) gezeigt wird. Mit dem spektroskopischen Befund stimmt überein, daß das Amid kein Brom verbraucht. Die Reaktion des Amids III mit p-Nitrophenylhydrazin führte nicht zu dem erwarteten Osazon, sondern zum p-Nitro-phenylhydrazon des Lactams IV.

Offenbar sind die sterischen Verhältnisse für die bevorzugte intramolekulare Reaktion sehr günstig.

Der Nachweis der α-Anordnung wurde schließlich durch die Oxydation des Trimethyl-brevifolins mit alkalischem Wasserstoffperoxyd geführt. α-Diketone reagieren mit diesem Oxydationsmittel nach folgendem Schema:

$$R—CO—CO—R' + H_2O_2 \rightarrow R—COOH + R'—COOH^{15})$$

Trimethyl-brevifolin $C_{15}H_{14}O_6$ liefert die erwartete Tricarbonsäure $C_{15}H_{18}O_9$ (1 Mol H_2O wird zur Lactonöffnung aufgenommen), der die Konstitution V zukommen muß, mit vorzüglicher Ausbeute.

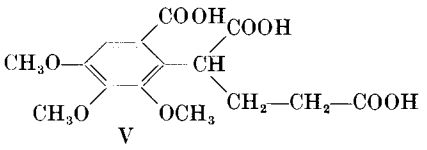
Für das Brevifolin folgt daraus Formel VI.

[13]) Vgl. dazu: G. Schwarzenbach u. Ch. Wittwer, Helv. chim. Acta **30**, 663 (1947).

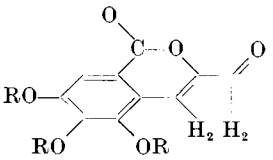
[14]) Siehe S. 233 u. 234.

[15]) Hans Meyer, Analyse u. Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen. Wien 1938. S. 576.

Dem Trimethyl-brevifolin ($C_{15}H_{16}O_6$) kommt die Formel VII dem Triacetyl-brevifolin ($C_{18}H_{14}O_9$) die Formel VIII zu. Das Tetramethyl-derivat ($C_{16}H_{18}O_7$; Formel IX) nennen wir „Tetramethyl-

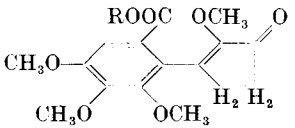


V

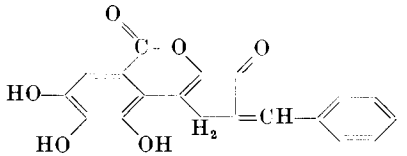


VI R = H, VII R = CH_3, VIII R = $C{-}CH_3$ (O)

brevifolsäure" und dessen Ester ($C_{17}H_{20}O_7$; Formel X) „Tetramethyl-brevifolsäure-methylester". Dem Benzal-brevifolin entspricht die Formel XI.



IX R = H X R = CH_3

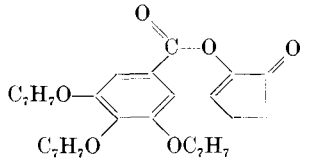


XI

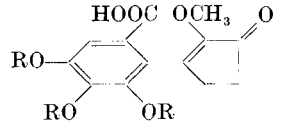
Den noch offenen Beweis für die Stellung der Carboxylgruppe am aromatischen Kern haben wir durch die nachstehende Reaktionsfolge erbracht:

Brevifolin (VI) wurde mit Benzylchlorid und wasserfreiem Kaliumcarbonat in seinen Tribenzyläther (XII) verwandelt. Dieser wurde mit Dimethylsulfat und Lauge unter Lactonöffnung zur Tribenzyl-methyl-brevifolsäure (XIII) umgesetzt. Dann wurde hydrierend entbenzyliert. Die dabei gebildete Methyl-brevifolsäure (XIV) ließ sich durch Erhitzen in Dimethylanilin mit Naturkupfer C leicht decarboxylieren. Die decarboxylierte Verbindung („Decarboxy-methyl-brevifolsäure") (XV) wurde mit Diazomethan aufmethyliert zur Verbindung XVI („Decarboxy-tetramethyl-brevifolsäure") und diese schließlich nach Haworth[12]) mit alkalischem Kaliumferricyanid oxydiert. Da es nicht von vorneherein sicher schien, daß diese Reaktion auch beim Vorliegen einer Methyläthergruppe in dem zu oxydierenden Teil bis zur Carbonsäure führen würde, unterwarfen wir ihr zuerst Tetramethyl-brevifolsäure (X) und erhielten ebenso wie aus Trimethyl-brevifolin (VII) Trimethoxy-phthalsäure. Auch mit Verb. XVI verlief der Abbau glatt und führte zu 2,3,4-Trimethoxy-benzoesäure (XVII).

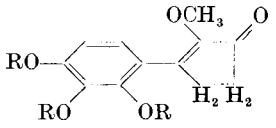
Verbindung XV kristallisiert vorzüglich und verhält sich gegen Eisen(III)-chlorid wie Pyrogallol: Die Farbe schlägt sehr rasch von blaugrün nach rotbraun um. Die methylierte Verbindung XVI



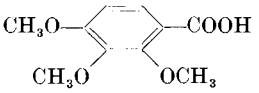
XII



XIII R = C_7H_7 XIV R = H



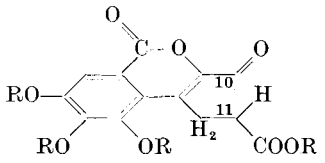
XV R = H XVI R = CH_3



XVII

konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Sie ließ sich jedoch in ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon überführen; durch längere Behandlung mit stark salzsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Äthanol wurde auch das entsprechende Osazon gewonnen.

Es bleibt nun nur noch die Frage nach der Stellung der freien Carboxylgruppe in der Brevifolin-carbonsäure. Wegen der leichten Decarboxylierbarkeit nehmen wir an, daß die Brevifolin-carbonsäure eine β-Keto-carbonsäure ist, woraus Konstitution XVIII folgt.



XVIII R = H XIX R = CH_3

Dem Trimethyl-brevifolin-carbonsäure-methylester kommt dann Formel XIX zu.

Daß die Brevifolin-carbonsäure (XVIII) trotz des asymmetrischen C-Atoms (11) optisch inaktiv ist, hat seine Ursache in der Nachbarschaft dieses C-Atoms zur C=O-Gruppe (10), wodurch Enolisierung und Racemisierung gegeben sind.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir aufrichtig für die Unterstützung durch eine Sachbeihilfe und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, für das Herrn K. Bernauer gewährte Liebig-Stipendium.

Beschreibung der Versuche

I. Brevifolin-carbonsäure (XVIII)

1. Ausgangsmaterial

Getrocknete Algarobilla-Schoten des Handels[16]) werden entkernt. Dabei zerfallen sie zum größten Teil in eine körnige Masse und das faserige Schotengerippe. Dies wird durch eine Mühle getrieben. Nach dem Mahlen wird die Fasermasse durch Sieben abgetrennt, das Gerbstoffpulver mit dem beim Auskernen anfallenden körnigen Material vereinigt und zur Homogenisierung nochmals durch die Mühle geschickt.

2. Extraktion

Der Extraktionsapparat besteht aus einem 2-Liter-Kolben mit Anschützaufsatz und Kapillare und einem Soxhlet-Apparat, der etwa 1 Liter faßt. Zur Rückflußkühlung dient ein Dimroth- und ein Intensivkühler (hintereinandergeschaltet). Das Vakuum von etwa 150 mm wird durch einen Quecksilber-Druckregler konstant gehalten. Die Temperatur des Wasserbades beträgt 40°. 300 bis 500 g Ausgangsmaterial werden in diesem Apparat bis zum farblosen Abfließen des Lösungsmittels mit wasserfreiem Aceton extrahiert. Dies ist nach 2 bis 3 Tagen erreicht. Nach beendigter Extraktion wird die Hauptmenge des Lösungsmittels bei 40°/150 abgedampft, zum Schluß wird bei 100°/12 bis zur spröden Beschaffenheit des Extraktes getrocknet.

3. Extraktion des Acetonextraktes

Die unter 2. anfallende spröde bräunliche Masse wird fein gepulvert und dann in der gleichen Apparatur bei 40° (Bad)/90 7 Tage mit sorgfältig getrocknetem Essigester extrahiert. Die Extraktion ist dann nicht vollständig, aber die gefärbten Bestandteile sind praktisch restlos in den Extrakt gegangen. Der Essigester wird zum Schluß bei 40°/90 abdestilliert.

4. Gewinnung der Brevifolin-carbonsäure

Der unter 3. gewonnene Extrakt (aus 500 g Ausgangsmaterial erhält man etwa 100 g Essigesterextrakt) wird in 600 ccm Wasser gelöst, filtriert (es bleibt wenig blaßgelbe Substanz ungelöst) und mit 1n-Natronlauge auf p_H 5,8 gebracht. Zur p_H-Messung dient eine Antimonelektrode. Dann wird im Schacherl-Apparat unter öfterem Wechsel der Vorlage bei 30°/80 mit Essigester extrahiert. Nach 14-tägiger Extraktion gehen nur noch Spuren Substanz in die Vorlage. Die wäßrige Lösung wird filtriert und mit halbkonz. Salzsäure auf p_H 2,7 gebracht. Dann wird die Vakuumextraktion wieder aufgenommen. Die Hauptmenge an carboxylsaurem Extrakt wird während der ersten Woche gewonnen. Die Extraktion ist auch nach 3 Wochen noch nicht vollständig, wurde aber nach dieser Zeit abgebrochen. Der Extrakt (25—30 g bezogen auf 500 g Ausgangsmaterial) wird der Gegenstromverteilung zwischen gleichen Volumina Essigester und Wasser über 13 Stufen unterworfen. Papierchromatogramme[9]) (noch feucht und essigsauer mit 4-proc. wäßriger $NaNO_2$-Lösung besprüht) zeigen bei den Fraktionen 6—11 rotviolette Flecke bei $R_f = 0{,}58$ und 0,49. Damit übereinstimmend sind die Fraktionen 6—10 weitgehend kristallisiert, wogegen die Fraktionen 11, 12 und 13 braune, schwer zu trocknende Sirupe sind (diese höheren Fraktionen enthalten einen negativ drehenden Stoff).

---

[16]) Der Firma E. Merck u. Co., Rahway, danken wir bestens für die freundliche Überlassung des Materials.

Zur Isolierung der Brevifolin-carbonsäure werden die Fraktionen 6—11 mit Wasser angerieben und zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird abgegossen, der Niederschlag mit frischem Wasser aufgeschlämmt und wieder zentrifugiert usw., bis das überstehende Wasser farblos bleibt. Der so gereinigte Niederschlag wird in heißem Wasser aufgenommen, mit wenig Kohle aufgekocht und die Lösung heiß filtriert. Beim Erkalten scheidet sich die Brevifolin-carbonsäure in schönen, gelben Prismen aus. Sie wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser rein erhalten. — Die bei dem ersten Zentrifugieren anfallende dunkelbraune Mutterlauge bleibt 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dabei scheidet sich ein gelber Niederschlag aus, der bei gleicher Aufarbeitung eine zweite Kristallisation von Brevifolin-carbonsäure ergibt. Ausbeute aus 20 g carboxylsaurem Extrakt 150 mg reine Substanz.

5. Beschreibung

Die kristallwasserhaltige Brevifolin-carbonsäure bildet schöne, zitronengelbe Prismen. Beim Trocknen in der Pistole (56°/12) wird sie blaßgelb. Die wasserfreie Substanz ist außerordentlich hygroskopisch. Die Säure ist in Wasser und Methanol in der Kälte nur mäßig, in der Hitze gut löslich. Sie löst sich in Anilin bei gewöhnlicher Temperatur mit roter Farbe. Beim Erhitzen mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin in salzsaurem Äthanol entsteht fast augenblicklich eine schöne, ziegelrote Abscheidung. Die Brevifolin-carbonsäure ist optisch inaktiv. Sie hat keinen scharfen Schmelz- oder Zersetzungspunkt. Oberhalb 250° setzt Verfärbung nach braun ein. Im Chromatogramm-Gemisch nach Schmidt und Lademann[9]) liefert sie einen Doppelfleck (R_f = 0,49 und 0,58) Mit Al^{+++} und Ni^{++} erhält man in wäßriger Lösung gelbe Farblacke. Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Methanol fällt grünstichig blau aus. Die Reaktion auf Endiol nach Weygand-Csendes[10]) ist positiv. Die Griesmayer-Reichelsche Probe[11]) führt genau wie bei Ellagsäure zu einer rotvioletten Färbung. Durch Bleiacetat wird Brevifolin-carbonsäure aus neutraler und essigsaurer Lösung ausgefällt.

$C_{13}H_8O_8$ (292,19)	Ber.	C 53,43	H 2,76
	Gef.	» 53,36; 53,52	» 2,83; 2,77

6. Decarboxylierung

27 mg Brevifolin-carbonsäure wurden in 2 ccm heißem Wasser gelöst und 7 Tage im verschlossenen Kölbchen bei 80° gehalten. Nach 17 Stunden war bereits ein Niederschlag ausgefallen. Die Lösung verfärbte sich von gelb nach hellbraun. Die Reaktion wurde mit Hilfe der Papierchromatographie verfolgt. In allen Chromatogrammen — gleichviel, ob sie mit $NaNO_2$-Lösung, Anilinphthalat oder Silbernitrat entwickelt wurden — waren nur Brevifolin-carbonsäure und Brevifolin zu erkennen (mit $NaNO_2$-Lösung werden rotviolette, mit Anilinphthalat orangerote und mit Silbernitrat schwarze Flecke erhalten). In dem Maße, wie sich der Fleck des Brevifolins verstärkte, wurde der der Säure schwächer. Nach 7 Tagen war die Säure im Chromatogramm nicht mehr zu erkennen. Es wurde abgekühlt und abgesaugt. Vom Filtrat wurde ein Chromatogramm hergestellt; es konnte mit keinem der genannten Reagentien ein Stoff nachgewiesen werden.

Der Niederschlag wurde nach Auswaschen und Trocknen in Aceton gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Im Laufe der Methylierung kristallisierte eine hellgelbe Substanz aus, die durch Schmelzpunkt und Mischprobe als Brevifolin-trimethyläther (vgl. II, 3) identifiziert wurde.

Ein ähnlicher Versuch mit 61,5 mg Brevifolincarbonsäure bei 100° wurde quantitativ ausgeführt. Nach 114 Stunden war die Decarboxylierung beendigt (Kontrolle durch Chromatogramm). Die Auswaage an rohem Brevifolin betrug 49,0 mg (ber. 52,2 mg).

In einem dritten Versuch wurde Brevifolin-carbonsäure in 1n-Schwefelsäure gelöst und im Wasserstoffstrom unter Rückflußkühlung gekocht. Der durch eine Vorlage mit Barytwasser geleitete Gasstrom fällte innerhalb 3 Stunden einen kräftigen Niederschlag von Bariumcarbonat aus.

Noch wesentlich schneller als in 1n-Schwefelsäure verläuft die Decarboxylierung in siedendem Anilin oder Dimethylanilin.

7. Trimethyl-brevifolin-carbonsäure-methylester (XIX).

Wasserfreie Säure wurde in abs. methanolischer Lösung mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Nach kurzer, heftiger Reaktion kristallisierte das Methylierungsprodukt aus. Nach 3-stündigem Stehen wurde abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Die Verbindung bildet schöne, fast farblose Nadeln vom Schmp. 164°.

$C_{17}H_{16}O_8$(348,30)	Ber.	C 58,62	H 4,63	4 OCH_3 35,64
	Gef.	» 58,58; 58,60	» 4,67; 4,69	4 OCH_3 35,92

II. Brevifolin (VI)

1. Isolierung

500 g Ausgangsmaterial (vgl. I, 1) werden mit einer Aceton-Wassermischung zu einem zähen Brei angeteigt und nach 3-stündigem Stehen mit Aceton bis zum farblosen Abfließen des Lösungsmittels perkoliert. Nach Abdampfen des Acetons wird der Extrakt mit Wasser auf 1 Ltr. aufgefüllt und 70 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt. Dann wird noch heiß abgesaugt, der Niederschlag 2-mal mit siedendem Wasser digeriert, wieder abgesaugt und schließlich bei 100° getrocknet.

Dieses Material wird im Soxhlet-Apparat unter mehrfacher Erneuerung des Lösungsmittels mit Äthanol erschöpfend extrahiert (etwa 80 Stunden). Die alkoholischen Lösungen scheiden beim Erkalten Niederschläge aus, die durch Stehen im Eisschrank noch etwas vermehrt werden. Sie werden gesammelt, getrocknet und in kleinen Portionen in einem „Frittensoxhlet" (bestehend aus einem mit Schliffkern und -hülse versehenen Glasrohr, in welches eine Glasfrittennutsche eingesetzt ist, die mit Filtrierpapier ausgelegt wird) nochmals mit Äthanol extrahiert. Während dieser zweiten Extraktion setzen sich im Kolben dunkelrote Krusten ab. Wenn der Alkohol farblos aus der Fritte abtropft, wird der Kolbeninhalt noch heiß abgesaugt. Aus dem Filtrat scheidet sich alsbald ein hellbrauner, sehr feiner Niederschlag aus. Nach 2-tägigem Stehen wird abgesaugt, getrocknet und aus Methanol mit Kohle umkristallisiert, wobei das Brevifolin in schönen, gelben Stäbchen erhalten wird.

Zur Isolierung der Hauptmenge des Brevifolins werden die dunkelroten Krusten, sowie die bei der zweiten Äthanolextraktion ungelöst gebliebenen Rückstände vereinigt, bei 100° getrocknet und im Frittensoxhlet unter mehrfachem Wechsel des Lösungsmittels mit Methanol erschöpfend extrahiert. Der geringe, schmierige Rückstand wird verworfen. Aus den gesättigten Methanollösungen scheiden sich beim Stehen bei Zimmertemperatur schöne, meist in exakten Rechtecken kristallisierte, ziegelrote Niederschläge ab. Sie werden durch 3-malige Umkristallisation in Methanol mit eisenfreier Kohle gereinigt und liefern die Hauptmenge des Brevifolins. Ausbeute (nach Aufarbeitung der Mutterlaugen) 10,5 g.

2. Beschreibung

Brevifolin kristallisiert in blaßgelben, rechteckigen Prismen. Leicht löslich ist die Verbindung nur in wasserfreiem Pyridin. In Methanol oder Äthanol löst sie sich erst in der Hitze gut, in heißem Wasser nur sehr wenig. Aus 90-proc.

Methanol erhält man das gelbe Trihydrat. Das Brevifolin zeigt keinen scharfen Schmelz- oder Zersetzungspunkt und ist optisch inaktiv. Seine Farbreaktionen sind die gleichen wie die der Brevifolin-carbonsäure.

$C_{12}H_8O_6$ (248,18)	Ber. C 58,07	H 3,25	
	Gef. » 58,22; 58,09	» 3,34; 3,38[16a])	

Trihydrat (lufttrocken)

$C_{12}H_8O_6 \cdot 3\ H_2O$ (302,23)	Ber. C 47,69	H 4,67	H_2O 17,88
	Gef » 47,88	» 4,43	» 18,2; 17,3

3. Brevifolin-trimethyläther (VII)

7,5 g reines, wasserfreies Brevifolin werden fein gepulvert und mit äth. Diazomethanlösung aus 25 g Nitrosomethylharnstoff übergossen (Eiskühlung). Die Mischung bleibt 20 Stunden im Eisschrank stehen. Anschließend wird abgesaugt und der Rückstand mit äth. Diazomethanlösung aus weiteren 10 g Nitrosomethylharnstoff behandelt. Nach 3-stündiger Nachmethylierung fällt die Reaktion nach Griesmayer-Reichel[11]) negativ aus, und die Substanz löst sich in warmer Lauge mit gelber Farbe (freies Brevifolin färbt sich mit Lauge intensiv rotbraun). Es wird abermals abgesaugt und der Rückstand im Frittensoxhlet mit Methanol umkristallisiert (hat man rohes Brevifolin zur Methylierung verwendet, dann werden Spuren der hartnäckig anhaftenden Ellagsäure als völlig unlösliche Tetramethyl-ellagsäure abgetrennt). Zur vollständigen Abscheidung des Trimethyläthers bleibt die gesättigte Methanollösung über Nacht im Eisschrank stehen. Ausbeute (nach Aufarbeiten der Mutterlauge) 7 g (80% d. Th.).

Brevifolin-trimethyläther kristallisiert in langen, blaßgelben Nadeln vom Schmp. 213—214°[17]). Er löst sich sehr gut in kaltem Chloroform, gut in heißem Methanol, Äthanol, Essigester, Benzol und Aceton, sehr wenig in den kalten Lösungsmitteln, fast gar nicht in Äther und ist unlöslich in Wasser. Brevifolin-trimethyläther löst sich beim Erwärmen mit Natronlauge, aus der er beim Abkühlen nicht ausfällt, wohl aber beim Ansäuern.

Leitet man in die ätherische Suspension von Brevifolin-trimethyläther unter Eiskühlung Salzsäuregas ein, so geht die Substanz mit roter Farbe in Lösung (Halochromie). Durch Wasserzusatz wird die Anlagerungsbindung zerstört und der unveränderte Trimethyläther wieder ausgefällt. Trock. Temp. 80°/4.

$C_{15}H_{14}O_6$ (290,26)			
Ber. C 62,06		H 4,86	3 OCH_3 32,07
Gef. » 61,93	62,16	» 4,92; 4,86	3 OCH_3 31,96; 31,83

4. Tetramethyl-brevifolsäure (IX)

1 g Brevifolin-trimethyläther wurde in 20 ccm 1n-KOH in der Wärme gelöst. Nach Erkalten wurde zuerst bei gewöhnlicher Temperatur, dann bei 50° mit überschüssigem Dimethylsulfat bis zur neutralen Reaktion geschüttelt. Darauf wurde das unverbrauchte Dimethylsulfat nach Zugabe von festem KOH in der Hitze zerstört. Beim Abkühlen schied sich ein Öl aus. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen, mit konz. Schwefelsäure angesäuert und zum Sieden erhitzt. Dabei entstand etwas braunes Öl, von dem filtriert wurde. Aus dem Filtrat kristallisierte die Tetramethyl-brevifolsäure fast farblos aus und wurde nach

[16a]) Zur Analyse wurden alle Substanzen i. V. über P_2O_5 getrocknet; hier bei 100°/4.

[17]) Alle Schmelzpunkte sind, wenn nichts Besonderes vermerkt ist, unkorrigiert.

kurzem Stehen in Eis abgesaugt. Mit der Mutterlauge wurde das braune Öl einige Male ausgekocht.

Das Öl, welches beim Abdekantieren zurückgeblieben war (Tetramethyl-brevifolsäure-methylester), wurde auf siedendem Wasserbad 1 Stunde mit 2n-methan. KOH verseift. Verdampfendes Methanol wurde durch Wasser ersetzt. Verarbeitung des Verseifungsproduktes wie oben. Alle Mutterlaugen wurden vereinigt und nach Einengen einige Tage im Eisschrank gehalten, wobei noch etwas Tetramethyl-brevifolsäure auskristallisierte. Rohausbeute (Schmp. 148°) 0,5 g. Zur Reinigung wurde mehrere Male aus Wasser (einmal mit Kohle) umkristallisiert.

Die reine Tetramethyl-brevifolsäure bildet schöne, farblose Prismen vom Schmp. 150—151°. Sie ist gut in Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol und heißem Wasser löslich; mittlere Löslichkeit zeigt sie in Äther, schwer löslich ist sie in kaltem Wasser und Petroläther. Trock. Temp. 100°/4.

$C_{16}H_{18}O_7$ (322,30)			
Ber.	C 59,62	H 5,63	4 OCH_3 38,52
Gef.	» 59,70; 59,67; 59,55	» 5,61; 5,76. 5,83	4 OCH_3 38,60; 38,91

Tetramethyl-brevifolsäure-methylester (X). Eine Probe der Tetramethyl-brevifolsäure wurde mit äther. Diazomethanlösung übergossen. Nach 3-stündigem Stehen wurde abgedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Cyclohexan. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Cyclohexan wurden farblose Kristalle vom Fp. 96—97° erhalten. Die Substanz ist in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich, in Wasser unlöslich. Zur Analyse wurde bei 56°/4 über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

$C_{17}H_{20}O_7$ (336,33)			
Ber.	C 60,71	H 5,99	5 OCH_3 46,14
Gef.	» 61,23; 60,56	» 6,18; 6,03	5 OCH_3 45,95; 45,75

5. Triacetyl-brevifolin (VIII)

100 mg Brevifolin wurden in 5 ccm Essigsäureanhydrid erwärmt. Zu der warmen Suspension wurden 0,2 ccm Pyridin gegeben, worauf sich die Substanz klar löste. Die Lösung blieb 45 Stunden im Exsikkator (H_2SO_4, KOH, nicht evakuiert) stehen. Dabei schied sich das Acetylierungsprodukt in wenigen großen Kristalldrusen ab. Es wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Rohausbeute (Schmp. 225°) 85 mg. Durch Umkristallisieren aus Eisessig wurden farblose Kristalle vom Schmp. 231° erhalten. Trock. Temp. 80°/4.

$C_{18}H_{14}O_9$ (374,29)	Ber.	C 57,76	H 3,77	3 CH_3CO 34,50
	Gef.	» 57,75	» 3,88	3 CH_3CO 34,37

6. Partielle Entmethylierung der Tetramethyl-brevifolsäure

42 mg Tetramethyl-brevifolsäure wurden in 5 ccm Wasser heiß gelöst. Zu der Lösung wurde 1 ccm konz. Salzsäure gegeben, dann wurde 16 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt (Steigrohr). Schon nach $1^1/_2$ Stunden hatten sich lange gelbe Nadeln der Trimethylverbindung ausgeschieden. Zum Schluß wurde abgesaugt und mit wenig heißem Wasser gewaschen. Ausbeute an Trimethylbrevifolin 28 mg. Schmp. 213—214°. Die Mischprobe mit einem authentischen Präparat ergab keine Depression.

7. 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Brevifolin-trimethyläthers

a) Aus Brevifolin-trimethyläther

45 mg Brevifolin-trimethyläther wurden in 10 ccm Alkohol unter Erwärmen gelöst. Ferner wurde eine Lösung von 30 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 15 ccm Alkohol bereitet und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt. Die

beiden warmen Lösungen wurden zusammengegossen, wobei fast augenblicklich die Abscheidung eines Niederschlages erfolgte. Es wurde 1 Stunde auf siedendem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt: Feine, rote Nadeln, die sich aus Dioxan umkristallisieren ließen. Der Zersetzungspunkt der Verbindung hängt stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab. Bringt man das Schmelzpunktsröhrchen mit der Substanz in den auf 295° vorerhitzten Apparat und erwärmt rasch weiter, so findet man den Zersetzungspunkt 302—304°. Trock. Temp. 80°/4.

$C_{21}H_{18}O_9N_4$ (470,38) Ber. C 53,62 H 3,86 N 11,90 3 OCH_3 19,79
Gef. » 53,90 » 3,77 » 12,09 3 OCH_3 19,69

b) Aus Tetramethyl-brevifolsäure

107 mg Tetramethyl-brevifolsäure wurden in wenig warmem Alkohol gelöst und zu der filtrierten Lösung von 64 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 20 ccm Alkohol gegeben, die mit 0,2 ccm konz. Salzsäure versetzt war. Beim Zusammengeben der Lösungen trat keine Reaktion ein, deshalb wurde unter Rückfluß gekocht. Dabei schied sich sehr langsam ein roter Niederschlag aus. Die Abscheidung konnte durch Zugabe weiterer konz. Salzsäure beschleunigt werden. Insgesamt wurde 20 Stunden erhitzt. Von Zeit zu Zeit wurde unterbrochen und abgesaugt. Zum Schluß wurde eingeengt und nochmals mit Säure versetzt. Die dabei erzielte Abscheidung war von brauner Farbe und wurde verworfen. Ausbeute an roter, in Prismen kristallisierter Substanz 107 mg. Umkristallisation aus Dioxan. Zersetzungspunkt und Analyse erwiesen die Identität mit der unter (a) beschriebenen Substanz.

$C_{21}H_{18}O_9N_4$ (470,38) Ber. C 53,62 H 3,86 N 11,90 3 OCH_3 19,79
Gef. » 53,88 » 3,76 » 12,24 3 OCH_3 19,38

8. Abbau des Brevifolin-trimethyläthers mit alkalischem Kaliumferricyanid

35 g Kaliumhydroxyd wurden in 1,5 Liter Wasser gelöst (Rundkolben von 3 Liter Inhalt). Auf siedendem Wasserbad wurde eine Temperatur von 80—90° eingestellt. In der warmen Lauge wurde 1 g Brevifolin-trimethyläther gelöst; dann wurden 200 g fein gepulvertes Kaliumferricyanid unter mechanischem Rühren in die Lösung eingetragen. Nach Ablauf von 14 Stunden wurden weitere 35 g KOH und 200 g $K_3Fe(CN)_6$ zu der Mischung gegeben; desgleichen nach Ablauf von insgesamt 24 und 38 Stunden. Darauf wurde weitere 34 Stunden bei 80—90° mechanisch gerührt. Von Zeit zu Zeit wurde das verdampfte Wasser ersetzt. Zum Schluß (nach insgesamt 72 Stunden) war die ganze Masse zu einem Kristallkuchen erstarrt. Nach kräftigem Durchrühren mit einem Liter Wasser wurde von der gelben, ungelösten Kristallmasse abgesaugt. Der Rückstand wurde nochmals mit 500 ccm Wasser durchgerührt und dann ebenfalls abgesaugt. Die Filtrate wurden vereinigt und mit 200 ccm halbkonz. Schwefelsäure angesäuert, wobei Blaufärbung eintrat. Zur Entfernung von Blausäure wurde 8 Stunden auf sied. Wasserbad erwärmt. Schließlich wurde abgekühlt, mit Äther gesättigt und 8 Stunden im Eisschrank gehalten. Danach wurde vom Berlinerblau abgesaugt und der Rückstand gut mit Wasser nachgewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden im Schacherl-Apparat 42 Stunden bei großer Extraktionsgeschwindigkeit mit Äther ausgezogen. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Extrakt in wenig Methanol gelöst und in einen Sublimationsapparat überführt. Das Methanol wurde vertrieben und darauf bei 150—160°/0,6 sublimiert. Das fast farblose Sublimat (520 mg) schmolz unscharf zwischen 125 und 138°. Nach Umkristallisieren aus abs. Äther resultierten lange, vollkommen farblose Kristallnadeln vom Schmp. 144—145°. Die Mischprobe mit einem authentischen Präparat

ergab die Identität mit 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure-anhydrid. Es wurde noch das entsprechende N-Methyl-phthalimid hergestellt[18]), das nach Sublimation und Umkristallisieren aus sied. Methanol bei 127—128° schmolz (Literatur 127°).

9. Abbau des Brevifolin-trimethyläthers mit Kaliumpermanganat

Nach einigen Vorversuchen mit jeweils etwa 0,1 g wurde der Abbau in folgender Weise ausgeführt: 1 g Substanz wurde auf sied. Wasserbad mit 200 ccm n/10-Kaliumpermanganat erwärmt. Es trat sehr schnell Entfärbung und Abscheidung von MnO_2 ein. Weiter wurde festes Permanganat in die Lösung eingetragen, bis die Violettfärbung 1 Stunde lang bestehen blieb; dann wurde SO_2 eingeleitet. Schließlich wurde eingeengt, mit konz. Schwefelsäure angesäuert und im Schacherl-Apparat ausgeäthert. Die nach Abdunsten des Äthers gewonnenen Kristalle waren noch aschehaltig; sie wurden in sied. abs. Äther aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde mit Petroläther (30—50°) versetzt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Die rein weiße Ausscheidung, die fein kristallin war, wurde abgesaugt und bei 80°/4 getrocknet. Schmp. 184—185°. Die Mischprobe mit Bernsteinsäure zeigte keine Depression. Die Substanz ließ sich sublimieren und schmolz dann bei 113—117° (Bernsteinsäureanhydrid 118—119°).

$C_4H_6O_4$ (118,09)	Ber.	C 40,68	H 5,12
	Gef.	» 40,55	» 5,19

10. Benzal-brevifolin (XI)

In die Mischung von 550 mg Brevifolin, 100 ccm abs. Methanol und 5 ccm Benzaldehyd wurde 10 Min. lang ein kräftiger Strom trockenen Chlorwasserstoffs eingeleitet. Dabei kam das Methanol zum Sieden, und die Flüssigkeit färbte sich blutrot (Halochromie). Anschließend wurde $6^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei Verfärbung nach braun zu beobachten war. Schließlich wurde mit 50 ccm Methanol verdünnt, nochmals aufgekocht und heiß abgesaugt. Im Rückstand blieben kleine, glänzende Kristalle der Benzalverbindung, die durch Umkristallisation aus Methanol rein erhalten wurden. Das Filtrat wurde über Nacht im Eisschrank gehalten, wobei sich ein gelbbraunes Kristallisat ausschied, das beim Umkristallisieren aus Methanol eine weitere Portion des Kondensationsproduktes lieferte. Beim Umkristallisieren mußte lange (mindestens 20 Min.) unter Rückfluß gekocht werden, da die schon etwas reinere Substanz nur schwer in Lösung ging. Die Abscheidung der Substanz aus Methanol kann durch Ansäuern mit Eisessig beschleunigt und vervollständigt werden. Dabei tritt ein deutlicher Farbumschlag von braungelb nach hellgelb ein. Die Benzalverbindung kristallisierte aus saurer Lösung immer in tiefgelben, seidigen Nadeln, aus neutralen Lösungen bisweilen in sehr schön ausgebildeten Rhomben. Einen scharfen Schmp. hat die Verbindung nicht. Sie ist in fast allen Lösungsmitteln schwer löslich. Beim Stehen an der Luft nimmt sie Wasser auf.

$C_{19}H_{12}O_6$ (336,29)	Ber.	C 67,85	H 3,60
	Gef.	» 67,52; 67,73	» 3,84; 3,83

11. Trimethyl-brevifolsäure-amid (III)

800 mg Trimethyl-brevifolin wurden im Einschlußrohr mit 100 ccm bei —10° mit Ammoniak gesättigtem Methanol 4 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Während der ersten 5 Stunden wurde ab und zu geschüttelt, bis das Trimethyl-brevifolin in Lösung gegangen war. Die zunächst kräftig gelbe Farbe hellte sich im Lauf der Reaktion merklich auf. Nach Öffnen des Rohrs wurde die Hälfte

[18]) Manske u. Holmes, J. Amer. chem. Soc. **67**, 98 (1945).

des Lösungsmittels auf sied. Wasserbad vertrieben. Dann wurde i. V. vollständig zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in warmem Wasser aufgenommen. Nach Filtrieren und Abkühlen wurde die bräunliche Lösung einige Tage im Eisschrank gehalten, dabei schied sich das Amid in Platten ab. Zur weiteren Reinigung wurde aus Propanol (mit Kohle) umkristallisiert: Farblose, sechseckige oder rhombische Kristalle. Trimethyl-brevifolsäure-amid hat keinen charakteristischen Schmp. Es ist in Methanol und Äthanol gut, in Wasser und Propanol in der Kälte nur wenig löslich. Analysiert wurde ein 5-mal aus Propanol umkristallisiertes, bei 56°/4 getr. Produkt.

$C_{15}H_{17}O_6N$ (307,30)	Ber.	C 58,62	H 5,58	N 4,56	OCH_3 30,30
	Gef.	» 58,60	» 5,78	» 4,87	» 29,93

12. p-Nitro-phenylhydrazon des Trimethyl-brevifol-lactams (IV)

104 mg Trimethyl-brevifolsäure-amid und 119 mg p-Nitro-phenylhydrazin wurden zusammen in 10 ccm Äthanol heiß gelöst, mit 2 Tropfen Eisessig versetzt und $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde unter fließendem Wasser abgekühlt. Dabei erstarrte die Flüssigkeit zu einer Gallerte. Bei kurzem Erwärmen trat Kristallisation ein. Nach 4-stündigem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt und der Niederschlag mit Äthanol ausgewaschen. Es wurden so 75 mg eines ziegelroten Rohproduktes gewonnen. Durch Einengen und weiteres Erhitzen der Mutterlauge konnte die Ausbeute an rohem p-Nitrophenylhydrazon auf 110 mg gesteigert werden. Reinigung durch Umkristallisation aus sied. Äthanol, wobei karminrote Nadeln resultierten. Der Zersetzungspunkt der Substanz liegt oberhalb 270° und ist wenig charakteristisch. Trock. Temp. 56°/4.

$C_{21}H_{20}O_6N_4$ (424,40)	Ber.	N 13,20	3 OCH_3 21,94	O 22,62
	Gef.	» 12,92	3 OCH_3 21,73	» 22,29

13. Abbau des Brevifolin-trimethyläthers mit Wasserstoffperoxyd; Tricarbonsäure $C_{15}H_{18}O_9$ (V)

710 mg Trimethyl-brevifolin wurden in 10 ccm 1 n-Kalilauge in der Wärme gelöst. Die Lösung wurde abgekühlt und mit 2 ccm 30-proc. Wasserstoffperoxyd versetzt. Da in der Kälte keine merkliche Reaktion einsetzte, wurde auf freier Flamme bis zu kräftiger O_2-Entwicklung erwärmt. In Portionen von 2 ccm wurden insgesamt 12 ccm 30-proc. H_2O_2 zugegeben. Ab und zu wurde etwas erwärmt, so daß immer Sauerstoffentwicklung zu beobachten war. Um den Verlauf des Abbaus zu verfolgen, wurden von Zeit zu Zeit kleine Proben entnommen und mit 2 n-Schwefelsäure angesäuert. Solange noch Ausgangsmaterial vorhanden war, schieden sich beim Erwärmen der angesäuerten Lösung und anschließendem Abkühlen Kristallnadeln des Ausgangsmaterials ab. Nach 100 Min. war die Reaktion beendet. Es wurde mit wenig konz. Schwefelsäure angesäuert und dann im Schacherl-Apparat 24 Stunden bei großer Extraktionsgeschwindigkeit ausgeäthert. Der Ätherextrakt wurde weitgehend eingeengt und dann mit Petroläther angerieben, worauf Kristallisation einsetzte. Anschließend wurde der Petroläther zum größten Teil auf dem Wasserbad verjagt, der Rückstand mit Äther versetzt, gut durchgerührt und über Nacht im Eisschrank gehalten. Nun wurde das fast farblose Kristallisat abgesaugt und mit Äther gewaschen. Schon das Rohprodukt schmolz scharf bei 159—160°. Mutterlauge und Waschflüssigkeit wurden etwas eingeengt und bis zur Trübung mit Petroläther (40°) versetzt. Die Mischung blieb 45 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, wobei Kristallisation eintrat. Durch Zugeben von weiterem Petroläther wurde allmählich die ganze Substanz ausgefällt. — Insgesamt wurden 575 mg (69% d. Th.) rohe Abbausäure

erhalten. Reinigung erfolgte durch Aufnehmen in Äther und Fällen mit Petroläther, zum Schluß durch Umkristallisation aus sied. Äther. Die Tricarbonsäure schmilzt bei 160—161°. Sie ist in Wasser, Alkoholen und Dioxan sehr leicht löslich, wenig in kaltem Äther, nicht in kaltem Benzol, Cyclohexan und Diisopropyläther.

$C_{15}H_{18}O_9$ (342,29)	Ber.	C 52,63	H 5,30	3 OCH_3 27,20
	Gef.	» 52,63	» 5,45	3 OCH_3 27,20

Eine Probe der Säure wurde mit äther. Diazomethanlösung übergossen. Nach 3-stündigem Stehen wurden Äther und überschüssiges Diazomethan abdestilliert. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die Lösung über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Ätherlösung eingeengt, in ein Kniekölbchen[19]) überführt und darin zunächst ganz eingedunstet. Der sirupöse Rückstand ließ sich bei 190—200°/0,1 destillieren. Der Trimethylester der Abbausäure ist eine zähe, farblose Flüssigkeit.

$C_{18}H_{24}O_9$ (384,37) Ber. 6 OCH_3 48,44 Gef. 6 OCH_3 48,20

14. Brevifolin-tribenzyläther (XII)

Die nachstehende Vorschrift ist das Ergebnis von etwa 20 Versuchen. Da schon kleine Abweichungen von der hier angegebenen Arbeitsweise zum Mißlingen des Versuches führen können, empfiehlt es sich für die Nacharbeitung, die Vorschrift genau zu befolgen.

Die Apparatur besteht aus einem Dreihalskolben (500 ccm) mit Schliffrührer (der eigentliche Rührer ist eine kräftige, aus Bandglas gefertigte, sehr stabile Spirale), Gaseinleitungsrohr und Calciumchloridrohr. Der Kolben taucht in ein elektrisch beheiztes Phosphorsäurebad von 145—150° ein. Die Einregelung der Temperatur erfolgt mit einem „Elektrohahn". Während der Reaktion wird unter heftigem Rühren ein Strom von trockenem, sauerstofffreiem Stickstoff durch das Gefäß geschickt.

Die verwendeten Chemikalien werden wie folgt vorbereitet.

Brevifolin, rein (blaßgelbes, mehrfach aus Methanol mit Carboraffin umkristallisiertes Präparat), fein gepulvert, mindestens 3 Stunden bei 100°/12 über P_2O_5 getrocknet. Kaliumcarbonat, wasserfrei, DAB 6 Merck, in der Reibschale fein gepulvert, dann etwa 15 Min. im Nickeltiegel geglüht, im Exsikkator abgekühlt und vor dem Einwiegen in der Reibschale nochmals zerstoßen. Kaliumjodid, rein. Acetophenon, techn. Produkt einmal i. V. destilliert; muß innerhalb 1—2° übergehen. Benzylchlorid, techn. Produkt einmal i. V. destilliert; muß innerhalb 1—2° übergehen.

4 g Brevifolin, 16 g Kaliumcarbonat, 0,8 g Kaliumjodid, 120 ccm Acetophenon und 16 ccm Benzylchlorid werden in der angegebenen Reihenfolge in das schon auf Reaktionstemperatur gebrachte Gefäß gegeben und 10 Stunden gerührt; von Zeit zu Zeit wird die Badtemperatur geprüft. Die Mischung verfärbt sich alsbald nach hellrotbraun. Zu Ende der angegebenen Zeit wird eine kleine Probe entnommen, mit Methanol verdünnt und mit methanolischer $FeCl_3$-Lösung geprüft. Dabei darf keine Blau- oder Grünfärbung auftreten.

Nach beendeter Reaktion wird der noch heiße Kolbeninhalt durch eine Nutsche direkt in einen 1-Liter-Rundkolben gesaugt. Der Rückstand im Reaktionskolben wird mit etwas Acetophenon auf die Nutsche gespült und mit wenig

[19]) O. Th. Schmidt, W. Mayer u. A. Distelmaier, Liebigs Ann. Chem. **555**, 40 (1943).

Acetophenon nachgewaschen. Das Ungelöste wird verworfen, das Filtrat i. V. bei 120—130° soweit eingeengt, daß nur ganz wenig Acetophenon im Rückstand bleibt. Nach Abkühlen unter fließendem Wasser wird das rotbraune Reaktionsprodukt mit Petroläther (40°) durchgerieben, wobei alsbald Kristallisation einsetzt. (Kristallisiert die Substanz nicht mit Petroläther, so führt oft noch abwechselndes Anreiben mit trockenem Äther und Petroläther, wobei die Ätherlösungen aufzuheben sind, zum Ziel.) Das rohe Kristallisat wird durch Abdekantieren vom Petroläther befreit und mit trockenem Äther durchgearbeitet, wodurch eine rotbraune Verunreinigung herausgelöst wird. Der helle Rückstand wird noch 2- bis 3-mal mit Äther aufgekocht, bis der Äther fast farblos bleibt. Die Ätherlösungen ergeben im Eisschrank noch eine geringe Kristallisation von Brevifolin-tribenzyläther. Der nunmehr blaßgelbe Rückstand wird mit wenig Äthanol aufgekocht, wobei die letzten Reste der rotbraunen Verunreinigung entfernt werden, und abgesaugt. Das Ungelöste wird nun mit soviel Äthanol in mehreren Portionen von 300—500 ccm unter Rückfluß gekocht, daß die Substanz bis auf geringe Spuren in Lösung geht, und die Lösung noch heiß abgesaugt. Beim Stehen im Eisschrank scheiden sich insgesamt 3—4 g Brevifolin-tribenzyläther aus, die noch einmal aus Äthanol unter Zusatz von Carboraffin umkristallisiert werden.

Brevifolin-tribenzyläther bildet schwach gelbstichige, feine Nadeln, die bei 172—174° schmelzen und in den meisten Lösungsmitteln in der Kälte unlöslich sind. In der Hitze löst sich die Verbindung in Aceton, Methanol und Äthanol nicht unbeträchtlich, schwerer in Äther. Zum Umkristallisieren eignet sich außer Äthanol auch Aceton-Wasser.

$C_{33}H_{26}O_6$ (518,54)	Ber.	C 76,44	H 5,06
	Gef.	» 76,37	» 5,08

15. Tribenzyl-methyl-brevifolsäure (XIII)

4 g Brevifolin-tribenzyläther werden in einer Lösung von 25 g KOH in 500 ccm Wasser unter Turbinieren bei Siedetemperatur in Lösung gebracht. Dann wird auf 20° abgekühlt, Dimethylsulfat (60 ccm) zugefügt und weiter gerührt bis die Flüssigkeit sauer reagiert. Inzwischen hat sich das Methylierungsprodukt zusammen mit überschüssigem Dimethylsulfat als Öl abgeschieden. Nun werden 40 g KOH und 50 ccm Wasser zugefügt und unter kräftigem Rühren im Stickstoffstrom 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Stehen im Eisschrank über Nacht scheidet sich das Kaliumsalz der Tribenzyl-methyl-brevifolsäure als weißer Niederschlag aus. Es wird zentrifugiert und mit Wasser ausgewaschen. Darauf wird es mit wenig Wasser in einen Schliffkolben gespült und durch Zugabe von 20 ccm 2n-Schwefelsäure zerlegt. Dabei bildet sich ein gelblich weißer, fein kristalliner Schlamm. Dieses Gemisch wird mit 300 ccm Dipropyläther auf 80° erwärmt und solange geschüttelt, bis klare Lösung eingetreten ist. Nach Trennung der Schichten wird die wäßrige Phase nochmals mit 50 ccm des Äthers ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen werden einmal mit dest. Wasser ausgeschüttelt, filtriert und auf etwa 200 ccm eingeengt. Die nunmehr kräftig gelbe Lösung wird zur Adsorption 7-mal mit je 10 g Al_2O_3 (Woelm, sauer, anionotrop, Aktivitätsstufe 1) geschüttelt. Das beladene Oxyd wird 10 Min. im Trockenschrank bei 100° getrocknet und sodann im Frittensoxhlet 50 Stunden mit Methanol extrahiert. Die resultierende Lösung wird mit Carboraffin aufgekocht und durch ein Faltenfilter gegeben. Anschließend wird das Methanol abgedampft und der ölige Rückstand mit 250 ccm Dipropyläther aufgekocht. Die abgekühlte Lösung wird erst mit wenig Carboraffin, dann mit Natriumsulfat geschüttelt und nach Filtration schließlich i. V. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt, zu deren Vervollständigung über Nacht in den Eisschrank gestellt wird. Nach Absaugen, Waschen mit Petroläther (40°) und kurzem Trocknen bei 100° werden 2,5 g eines farblosen

Kristallisates vom Schmp. 138—139° erhalten. Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich noch etwa 0,1 g gewinnen.

Die Reinigung der Tribenzyl-methyl-brevifolsäure durch Adsorption an Al_2O_3 und anschließende Elution mit Methanol ist sowohl bezüglich der Reinheit des erhaltenen Produktes als auch besonders in der Ausbeute der Umkristallisation weit überlegen.

Die Tribenzyl-methyl-brevifolsäure löst sich gut in sied. Methanol, Äthanol, Dipropyläther, weniger in sied. Äther und wenig in den kalten Lösungsmitteln, in Wasser ist sie unlöslich.

$C_{34}H_{30}O_7$ (550,58)	Ber.	C 74,16	H 5,49	1 OCH_3 5,64
	Gef.	» 74,36	» 5,60	1 OCH_3 5,78

16. Methyl-brevifolsäure (XIV)

Die warm bereitete und abgekühlte Lösung von 3,00 g der vorigen Verbindung in 25 ccm abs. Methanol wird mit Palladium, das aus 112 mg $PdCl_2$ durch Vorhydrieren und Auswaschen der entstandenen Salzsäure[20]) dargestellt ist, hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 427,2 statt 393,6 ccm. Nun wird filtriert und das Filtrat zur Decarboxylierung eingesetzt, siehe Abschn. 17.

Eine Probe der methanolischen Lösung wurde eingedampft. Der resultierende Sirup wurde in ganz wenig heißem Wasser aufgenommen. Beim Abkühlen und Anreiben trat Kristallisation ein. Es wurde noch einmal mit Carboraffin aus wenig Wasser umkristallisiert. Die weitere Reinigung erfolgte durch zwei Umkristallisationen mit trockenem Äther im Mikro-frittensoxhlet. Die schwach gelbstichigen, sehr kleinen Kristalle färben sich ab 189° gelb und schmelzen bei 194° (Zers.). Die Methyl-brevifolsäure löst sich gut in Methanol, Äthanol und sied. Wasser, nur wenig in kaltem Wasser.

$C_{13}H_{12}O_7$ (280,23)	Ber.	C 55,72	H 4,32	1 OCH_3 11,08
	Gef.	» 55,66	» 4,34	1 OCH_3 11,37

17. Decarboxy-methyl-brevifolsäure (XV)

Die Methanollösungen aus der Hydrierung von 3 × 3 g werden mit Methanol auf 135 ccm verdünnt und in 9 Portionen zu 15 ccm eingeteilt, die einzeln der Decarboxylierung unterworfen werden. Die Anteile werden jeweils auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wird mit 10 ccm reinem Dimethylanilin und mit zwei Mikrospatelspitzen Naturkupfer C versetzt. Dann wird das Reaktionsgefäß, durch das ein Stickstoffstrom geleitet wird, genau 20 Min. in ein Phosphorsäurebad von 180° eingehängt. Anschließend wird abgekühlt und mit 100 ccm 2n-Schwefelsäure geschüttelt. Nach Filtration wird die schwefelsaure Lösung 6-mal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen werden einmal mit 50 ccm 2n-Schwefelsäure und einmal mit 50 ccm dest. Wasser ausgeschüttelt. Dann wird mit wasserfreiem Na_2SO_4 und Carboraffin etwa 5 Min. geschüttelt. Nach Filtrieren wird zur Trockene eingedampft, wobei sich das Decarboxylierungsprodukt als gelbes Kristallisat ausscheidet. Es wird mit Methanol in die Sublimationsapparatur[21]) überführt und 2-mal im

[20]) J. Herok, Dissertation, Heidelberg 1954; vgl. auch O. Th. Schmidt u. W. Staab, Chem. Ber. **87**, 393 (1954).

[21]) Unsere Sublimationsapparatur entspricht der von G. Hilgendorff angegebenen (vgl. Houben-Weyl, Präparative Methoden der organ. Chemie, 3. Aufl. 1925, S. 684), nur, daß sie durch fließendes Wasser gekühlt wird und mit Normalschliffen ausgestattet ist.

Klebevakuum der Quecksilberpumpe sublimiert. (Bei der ersten Sublimation soll die Badtemperatur 175°, bei der zweiten 195—200° nicht übersteigen, damit die Substanz nicht schmilzt.)

Die vereinigten Ausbeuten der 9 Versuche (1,64 g) werden in 60 ccm Propanol auf sied. Wasserbad erhitzt, bis nur noch Spuren ungelöst bleiben. Die kräftig gelbe Lösung wird mit zwei Mikrospatelspitzen Carboraffin geschüttelt und dann filtriert. Beim Abkühlen auf Zimmertemperatur beginnt die Substanz auszukristallisieren. Die Kohle wird 4-mal mit je 20 ccm Propanol ausgekocht. Alle Lösungen werden etwa 20 Stunden im Eisschrank gehalten. Dann wird abgesaugt, mit wenig Propanol und zuletzt mit Petroläther gewaschen. Das gelbe Kristallisat (scharfkantige Prismen) wird bei 100° getrocknet. Ausbeute 1,064 g (27,7% d. Th.) vom Schmp. 211—212° (korr.). Wenig unterhalb des Schmelzpunktes beginnt die Substanz zu sublimieren.

Die Decarboxy-methyl-brevifolsäure ist gut löslich in Wasser, Methanol, Äthanol und heißem Propanol, nur wenig in kaltem Propanol und Äther.

$C_{12}H_{12}O_5$ (236,22)	Ber.	C 61,02	H 5,12	1 OCH_3 13,14
	Gef.	» 61,15	» 5,33	1 OCH_3 13,11

Die Substanz gibt in Methanol mit methanolischem $FeCl_3$ zunächst eine blaugrüne Färbung, die sehr rasch nach rotbraun umschlägt. Im Chromatographiegemisch nach O. Th. Schmidt und Lademann[9]) wird ein R_f-Wert von 0,85 beobachtet (unter der U. V.-Lampe leuchtend blauer Fleck. Die Färbung mit $FeCl_3$ verschwindet bald).

18. Decarboxy-tetramethyl-brevifolsäure (XVI)

1 g Decarboxy-monomethyl-brevifolsäure wurde unter Erwärmen in 50 ccm Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit Eis gekühlt und dann innerhalb von 10 Min. mit der dest. ätherischen Lösung von Diazomethan aus 10 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. An der Eintropfstelle war eine orangerote Färbung zu beobachten, die sofort wieder verschwand. Nach $3^1/_2$-stündigem Stehen bei 0° wurden Äther und Diazomethan abgedampft. Da eine kleine Substanzprobe, bei 200°/Klebevakuum destilliert, zu niedrige Methoxylwerte lieferte, wurde die Methylierung mit Diazomethan wiederholt.

$C_{15}H_{18}O_5$ (278,29)	Ber.	C 64,73	H 6,52	4 OCH_3 44,61
	Gef.	» 64,22	» 6,39	4 OCH_3 45,07

Die Verbindung zeigte keine Neigung zur Kristallisation.

Mono-2,4-Dinitro-phenylhydrazon der Decarboxy-tetramethyl-brevifolsäure

Die Lösung von 70 mg Decarboxy-tetramethyl-brevifolsäure in 5 ccm Äthanol wurde mit der Lösung von 117 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 15 ccm 1-proc. äthanolischer Salzsäure versetzt. Die Mischung wurde 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde unter fließendem Wasser abgekühlt, wobei sich ein rotes Kristallisat ausschied. Eine Probe dieses Produktes wurde mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Das Mono-hydrazon schmilzt bei 150° (korr.).

$C_{21}H_{22}O_8N_4$ (458,42) Ber. N 12,23 Gef. N 12,63

2,4-Dinitro-phenylosazon der Decarboxy-trimethyl-brevifolsäure

Zu dem Ansatz wurden dann 5 ccm konz. Salzsäure zugesetzt und 9 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei schied sich ein rotes Kristallisat schon in der Hitze aus. Nach Absaugen (heiß) und Waschen mit Alkohol resultierten 50 mg

einer Substanz, die aus Amylalkohol umkristallisiert wurden und dann bei 215—217° (korr.) schmolzen. Eine weitere Umkristallisation aus reinem Äthanol im Fritten-Soxhlet lieferte orangerote Stäbchen vom gleichen Schmp.

$C_{26}H_{24}O_{11}N_8$ (624,51) Ber. N 17,95 3 OCH_3 14,91
Gef. » 17,85 3 OCH_3 14,39

19. Abbau der Decarboxy-tetramethyl-brevifolsäure mit alkalischem Kaliumferricyanid

Die von 1 g Decarboxy-monomethyl-brevifolsäure gewonnene Tetramethylverb. XVI wurde genau wie unter 8 auf S. 223 beschrieben umgesetzt. Das Abbauprodukt wurde hier bei 80—90°/Klebevakuum sublimiert. Die Ausbeute an blaßgelbem Sublimat vom Schmp. 94—96° betrug 153 mg. Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von wenig Carboraffin ergab völlig farblose Nadeln, die bei 98—99° schmolzen und mit authentischer 2,3,4-Trimethoxy-benzoesäure keine Depression zeigten.

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,20) Ber. 3 OCH_3 43,87 Gef. 3 OCH_3 43,86

Zusammenhänge zwischen Konstitution, sterischen Verhältnissen und Ultraviolett-Spektren bei Derivaten des Brevifolins

Von *Karl Bernauer*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

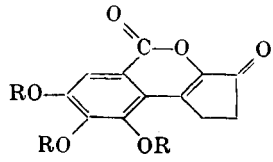
(Eingelaufen am 6. Juli 1954)

(Mit 5 Figuren im Text)

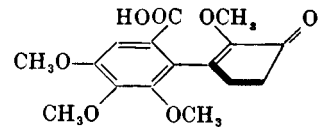
In der voranstehenden Abhandlung[1]) wird über Isolierung und Aufklärung eines neuen Gerbstoffspaltstückes „Brevifolin" aus Algarobilla berichtet. Der dort geführte Konstitutionsbeweis ist durch die Aufnahme zahlreicher U. V.-Spektren ergänzt worden; gelegentlich eilten die spektroskopisch gewonnenen Einsichten den mit „klassischen" Methoden, d. h. durch Darstellung von Derivaten und Abbauprodukten erhaltenen Ergebnissen voraus.

[1]) Vgl. Seite 211.

Abgesehen von wenigen Ausnahmen wurden für die Messungen Derivate herangezogen, die sich vom Brevifolin-trimethyläther (II) ableiten. Alle diese Verbindungen lösen sich gut in dem fast durch-



I R = H II R = CH_3



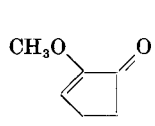
III

weg als Lösungsmittel verwendeten Dioxan. Dies gilt nicht für das freie Brevifolin (I), das nur in wasserhaltigem Dioxan ausreichend löslich ist. Deshalb ist der optische Vergleich von Brevifolin und Brevifolin-trimethyläther (Fig. 1) nicht ganz einwandfrei. Die Unterschiede zwischen beiden Kurven rühren nicht nur von der Methylierung her, sondern auch von dem Wassergehalt des im Falle des freien Brevifolins verwendeten Dioxans. Dies zeigt ein Reagensglasversuch: Gibt man zu einer gesättigten Lösung des wasserfreien Brevifolins in Dioxan einige Tropfen Wasser, so tritt deutliche Farbvertiefung ein. (Dieser Effekt ist in Methanol noch deutlicher.)

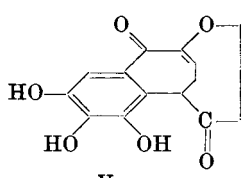
Aufschlußreicher ist der Vergleich von Brevifolin-trimethyläther und Tetramethyl-brevifolsäure (III). Wie Fig. 1 zeigt, unterscheiden sich die Spektren beider Substanzen grundlegend. Das Hauptmaximum des Brevifolin-trimethyläthers bei 264 mμ deutet auf das Vorliegen eines Gallussäure-Gerüstes (Maximum der Trimethyläther-gallussäure bei 266 mμ). Das in den sichtbaren Bereich übergreifende Bandensystem ist durch die Resonanz von aromatischem Kern, Enoldoppelbindung und Ketodoppelbindung verursacht. Die Feinstruktur zusammen mit dem steilen, linearen Abfall der Kurve bei 370—380 mμ weist auf ebenen Bau des gesamten Moleküls[2]). Die Tetramethyl-brevifolsäure ist im Gegensatz zu der blaßgelben Trimethylverbindung völlig farblos. Dementsprechend besitzt sie keine langwellige Absorptionsbande. Das Maximum bei 255 mμ scheint dem der Gallussäure zu entsprechen, besitzt aber verglichen mit der Trimethyläther-gallussäure eine zu hohe Extinktion (lg ε = 4,294, statt 3,983). Die „Schulter" bei 300 mμ wird durch die Substitution in 2-Stellung der methylierten Gallussäure verursacht, wofür weiter unten noch weitere Beispiele gegeben werden. — Worauf beruht nun der beträchtliche Unterschied zwischen beiden Verbindungen? Lactonöffnung ist eine Esterverseifung und als solche für das Spektrum nicht von Belang; auch

[2]) E. Merkel u. Chr. Wiegand, Z. Naturforsch. **3b**, 93 (1948).

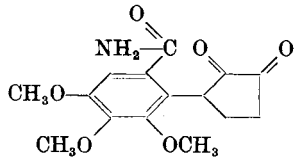
zwischen Enoläther — ein solcher ist die Tetramethyl-brevifolsäure — und Enol-lacton sollte keine allzugroße Differenz bestehen. Offenbar sind die Ursachen sterischer Art. Wie in Formel III schon angedeutet, müssen die beiden Ringe der Tetramethyl-brevifolsäure in verschiedenen Ebenen liegen, weil sich die Liganden —COOH, phenol. —OCH_3 und enol. —OCH_3 gegenseitig behindern. Diese Vorstellung ist von der Atropisomerie her geläufig[3]). M. Calvin[4]) hat angeregt, die Spektren als Kriterium für behinderte freie Drehbarkeit heranzuziehen. Verschiedene Autoren haben an Derivaten des Diphenyls den Zusammenhang zwischen räumlicher Lagerung der Ringe und Lichtabsorption nachgewiesen[5]). „Das Dimesityl verhält sich optisch wie zwei isolierte Mesitylen-Molekeln"[6]). Im Falle der Tetramethyl-brevifolsäure hat das System aromatischer Kern — Enoldoppelbindung — Carbonylgruppe mit der Beseitigung der ebenen Anordnung die Möglichkeit, seine π-Elektronen zu einem Resonanzsystem zu verschmelzen, verloren, und damit auch seinen Charakter als Chromophor. — Es bleibt noch die Frage, warum die Tetramethyl-brevifolsäure trotzdem bei 255 mμ eine ungewöhnlich hohe Extinktion besitzt. Zu ihrer Beantwortung wurde Cyclopenten-(1)-ol-(2)-on-(3)-methyläther (IV), der dem Fünfring in III entspricht, durch Methylierung von Cyclopentan-



IV



V



VI

1,2-dion mit Diazomethan hergestellt und vermessen. IV zeigt eine ausgeprägte Bande bei 246 mμ (Fig. 2)[7]). Diese überlagert sich der „Gallussäure-Bande" ($\lambda_{max} \approx 260$ mμ), wodurch das Spektrum der Tetramethyl-brevifolsäure zustande kommt. (Es läßt sich ein additives Spektrum konstruieren, dem aber die Schulter bei 300 mμ fehlen muß.)

[3]) Vgl. das zusammenfass. Referat von H. Hillmann, Z. angew. Chem. **50**, 437 (1937).

[4]) J. org. Chemistry **4**, 256 (1939).

[5]) L. W. Pickett, G. F. Walter u. H. France, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2296 (1936); besonders: M. T. O'Shauhessy u. W. H. Rodebush, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2906 (1940); ferner A. J. Bilbo u. G. M. Wyman, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5312 (1953).

[6]) B. Eistert, Chemismus u. Konstitution, Bd. I, 164, Stuttgart 1948.

[7]) J. Barnett u. T. Reichstein [Helv. chim. Acta **21**, 926 (1938)] kommen für das völlig enolisierte 3-Methyl-cyclopentan-1,2-dion zu einer ähnlichen Kurve.

Die bis jetzt angestellten Überlegungen waren für die Aufklärung des Brevifolins sehr wertvoll. Sie schließen nämlich eine mit dem größten Teil der Abbauprodukte vereinbare Siebenringformel V sicher aus. Für ein Molekül dieser Formel ist ein Einfluß der Lactonöffnung auf das Spektrum nicht zu erwarten, weil weder eine wesentliche Änderung der Elektronenverteilung noch der sterischen Verhältnisse damit verknüpft ist.

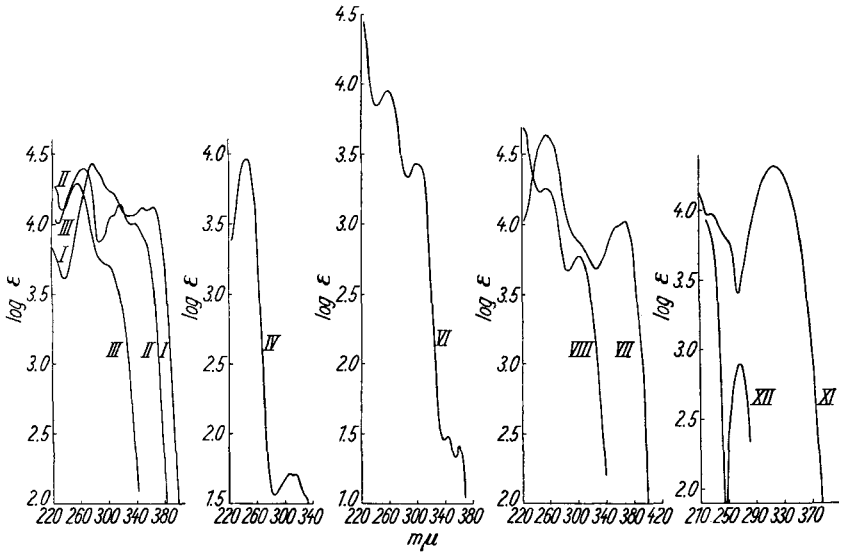


Fig. 1 Fig. 2 Fig. 3 Fig. 4 Fig. 5

Fig. 1. I Brevifolin (Dioxan-Wasser)
II Brevifolin-trimethyläther
III Tetramethyl-brevifolsäure

Fig. 2. IV Cyclopenten-(1)-ol-(2)-on-(3)-methyläther

Fig. 3. VI Trimethyl-brevifolsäure-amid

Fig. 4. VII Ellagsäure (Dioxan-Wasser)
VIII Hexamethoxy-diphensäure

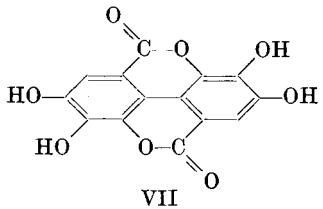
Fig. 5. XI Decarboxy-methyl-brevifolsäure
XII Pyrogallol

Im Trimethyl-brevifolsäure-amid (VI) liegt ein weiteres lactonoffenes Derivat des Brevifolins vor. Sein Spektrum (Fig. 3) zeigt nicht die erwartete Übereinstimmung mit dem der Tetramethylbrevifolsäure. Wie weiter unten aus dem Vergleich mit Hexamethoxy-diphensäure deutlich wird, besitzt das Amid das reine Spektrum einer in 2-Stellung substituierten Trimethyläther-gallussäure (abgesehen von zwei schwachen Banden im langwelligen U. V.; s. u.). Der optische Einfluß des Fünfringsystems im Bereich der Gallussäure-Bande muß also beseitigt sein. Dies ist beweisend für echte α-Diketon-Anordnung, denn die Extinktion echter α-Diketone ist in dem fraglichen Spektralgebiet um Zehnerpotenzen geringer als die der zugehörigen Enole[8]). Im Falle des Amids (VI) fällt sie

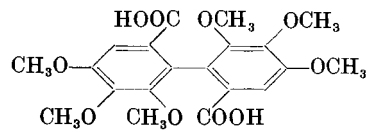
[8]) F. Korte, Angew. Chem. **63**, 370 (1951).

gegenüber der starken Gallussäure-Bande nicht ins Gewicht. Die Annahme echter α-Diketon-Anordnung für das Amid wird durch dessen Absorption bei langen Wellen bestätigt. Es zeigt bei 344 und 360 mμ zwei Maxima geringer Intensität. Bei echten α-Diketonen der Sterinreihe hat man ein Maximum bei 347 mμ gefunden[8]).

Für die optische „Manifestierung" der mit der Lactonöffnung verbundenen Änderung der sterischen Verhältnisse gibt es im Bereich der Phenolcarbonsäuren ein schönes Modell. Die Ellagsäure (VII), das Dilacton der 2,3,4,2′,3′,4′-Hexaoxy-diphenyl-6,6′-dicarbonsäure, hat zweifellos ebenen Bau. Das bedeutet Resonanz beider aromatischer Systeme miteinander, was im Spektrum (Fig. 4) durch eine starke Bande bei 368 mμ (mit angedeuteter Feinstruktur) und eine „überhöhte" Gallussäure-Bande zum Ausdruck kommt. Die lacton-offene entsprechende Hexamethoxy-diphensäure (VIII) besitzt nur die Gallussäure-Bande (λ_{max} = 254 mμ) und eine weitere Bande bei etwa 300 mμ, die — wie oben schon angedeutet — immer dann auftritt, wenn eine verätherte Gallussäure in 2-Stellung eine Seitenkette trägt. Die Behinderung der freien Drehbarkeit um



VII



VIII

die Diphenylbindung, welche die Anordnung beider Ringe in einer gemeinsamen Ebene unmöglich macht, ist durch die Isolierung atropisomerer Antipoden der Hexaoxy-, Hexamethoxy- und Hexabenzoxy-diphensäure bewiesen[9]). Optisch aktive Hexaoxydiphensäure kommt, an Glucose gebunden, in der Natur vor[10]).

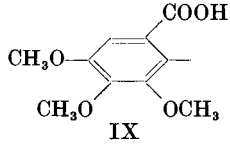
Interessant ist der quantitative Vergleich zwischen Trimethylbrevifolsäureamid (VI) und Hexamethoxy-diphensäure (VIII). Die Extinktionen einander entsprechender Banden liegen bei dieser doppelt so hoch wie bei dem Amid (beim Gallussäure-Maximum, $\lambda_{max} \approx$ 260 mμ, 17900 bzw. 8930, beim „Substitutionsmaximum", $\lambda_{max} \approx$ 300 mμ, 5930 bzw. 2680). Das System (IX) ist also als Chromophor im Sinne der Additionsregel[11]) auffaßbar.

[9]) O. Th. Schmidt u. K. Demmler, Liebig Ann. Chem. **576**, 85 (1952); **586**, 179 (1954).

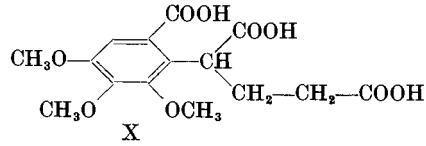
[10]) O. Th. Schmidt, F. Blinn u. R. Lademann, Liebigs Ann. Chem. **576**, 75 (1952).

[11]) Die unter 8 zitierte Arbeit S. 372.

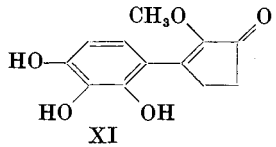
Das typische Spektrum einer substituierten Trimethyläthergallussäure zeigt auch die beim Abbau des Brevifolin-trimethyläthers mit alkalischem Wasserstoffperoxyd anfallende Tricarbonsäure $C_{15}H_{18}O_9$ (X) mit dem Gallussäuremaximum bei 258 mμ (lg ε = 3,880) und dem Substitutionsmaximum bei 296 mμ (lg ε = 3,393).



IX



X



XI

Eine ganz radikale Änderung des Spektrums tritt mit Entfernung der kernständigen Carboxylgruppe ein, wie die Kurve der Decarboxymethylbrevifolsäure (XI) (Fig. 5) erkennen läßt.

Dies entspricht nicht einfach dem Übergang von einer substituierten Gallussäure zu einem entsprechenden Pyrogallol; denn Pyrogallol (Kurve XII, Fig. 5) absorbiert, wenn auch viel schwächer, bei etwa der gleichen Wellenlänge wie die Gallussäure. Im Spektrum von Verbindung XI erkennt man jedoch eine sehr stark ausgeprägte Bande bei 318 mμ (lg ε = 4,316). In dieser Verbindung sind offenbar wie beim lacton-geschlossenen Brevifolin-trimethyläther (II) die Elektronensysteme von Sechs- und Fünfring in Resonanz, was möglich ist, weil die hindernde Carboxylgruppe fehlt. Man kann sogar sagen, daß die Tendenz, ein energiearmes, mesomeres System auszubilden, die koplanare Anordnung beider Ringe verursacht. Für eine beträchtliche Starrheit des Moleküls XI spricht der hohe Schmelzpunkt 211—212°, der höher liegt als der der entsprechenden Carbonsäure (194°)[12]). Sehr wahrscheinlich besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Leichtigkeit, mit der sich Lactone aus ringoffenen Derivaten des Brevifolins bzw. der Hexaoxy-diphensäure bilden, und dem damit verbundenen Gewinn an Resonanzenergie.

Beschreibung der Versuche

Die angeführten Spektren wurden, wenn nichts anderes vermerkt ist, mit dem Beckman-Spektralphotometer DU aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Dioxan, das nach der von Pestemer gegebenen Vorschrift[13]) gereinigt wurde. Es

[12]) O. Th. Schmidt u. K. Bernauer, diese Ztschr. S. 228.
[13]) Angew. Chem. **63**, 122 (1951).

zeigte ab 224 mμ ausreichende Durchlässigkeit. Das im Falle des freien Brevifolins und der Ellagsäure dem Dioxan zugemischte Wasser war bidestilliert. Zur Gewinnung von spektralreinen Substanzen wurden schmelzpunktsreine Präparate unter besonderer Sorgfalt den angeführten Reinigungsoperationen unterworfen.

1. Brevifolin (I)

Reinigung u. Trocknung: 5-maliges Umkristallisieren aus Methanol (1-mal mit eisenfr. Tierkohle); 80°/6 über P_2O_5.

Lösungsmittel: Dioxan-Wasser (4:1)

λ max	λ min	lg ε	ε
	235	3,618	4150
278		4,433	27100
	333	4,059	11500
350		4,115	13000
	355	4,102	12600
365		4,127	13400

2. Brevifolin-trimethyläther (II)

Reinig. u. Trockn.: 6-mal. Umkrist. aus Methanol (1-mal Kohle); 80°/6 P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	228	4,006	10100
264		4,399	25100
	286	3,874	7480
317		4,141	13800
	332	3,998	9950
338		4,009	10200

3. Tetramethyl-brevifolsäure (III)

Reinig. u. Trockn.: 5-mal. Umkrist. aus Wasser (2-mal Tierkohle); 56°/12; P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	234	4,101	12600
255		4,294	19700

4. Cyclopenten-(1)-ol-(2)-on-(3)-methyläther (IV)

5 g Cyclopentandion[14]) werden in 10 ccm Methanol gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung aus 20 g Nitrosomethylharnstoff übergossen. Die anfänglich sehr heftige Stickstoffentwicklung klingt rasch ab. Der Ansatz bleibt 45 Min. unter Eiskühlung stehen. Dann werden überschüssiges Diazomethan, Äther und Methanol abgedampft. Der bräunliche Rückstand wird in 150 ccm trockenem Äther aufgenommen und über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Vertreiben des Lösungsmittels wird i. V. fraktioniert destilliert; die Hauptmenge geht bei 107—109°/14 über. Ausbeute 3,4 g.

$C_6H_8O_2$ (112,12)
Ber. C 63,21; H 7,10 3 OCH_3 27,68
Gef. » 63,70; 63,14 » 7,37; 7,51 3 OCH_3 27,23; 26,87

[14]) Dargestellt nach F. M. Jaeger u. H. B. Blumendal, Z. anorg. Chem. **175**, 164 (1928).

λ max	λ min	lg ε	ε
246		3,964	9210
	284	1,560	36
308		1,713	52

5. Trimethyl-brevifolsäure-amid (VI)

Reinig. u. Trockn.: 5-mal. Umkrist. aus n-Propanol (1-mal mit Kohle); 56°/4; P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	240	3,847	7030
258		3,951	8930
	286	3,334	2160
298		3,428	2680
	338	1,454	28
344		1,481	30
	354	1,333	21
360		1,420	26

6. Ellagsäure (VII)

Reinig. u. Trockn.: Ein über das Natriumsalz gereinigtes Präparat wurde 5-mal aus Pyridin umkrist. Zuletzt wurde das Pyridinsalz in 20 ccm Methanol + 1 ccm konz. Salzsäure zerlegt. Die freie Ellagsäure wurde im Frittensoxhlet mit Methanol umkristallisiert. 140°/12; P_2O_5.

Lösungsmittel: Dioxan-Wasser (4:1)

λ max (mμ)	λ min (mμ)	lg ε	ε
256		4,638	43400
	324	3,688	4880
368		4,025	10600

7. Hexamethoxy-diphensäure (VIII)

Reinig. u. Trockn.: Mehrfaches Umkrist. aus Äthanol-Wasser (1:1) unter Zusatz von Kohle. 56°/4; P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	247	4,234	17100
254		4,253	17900
	286	3,673	4710
302		3,773	5930

8. Tricarbonsäure $C_{15}H_{18}O_9$ (X)

Reinig. u. Trockn.: Mehrmal. Fällen aus Äther mit Petroläther; Umkrist. aus Äther. 56°/4; P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	238	3,635	4320
258		3,880	7590
	284	3,326	2120
296		3,393	2470

9. Decarboxy-methyl-brevifolsäure (XI)[15]

Reinig. u. Trockn.: 2-mal. Umkrist. aus n-Propanol; 56°/12; P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	264	3,412	2580
318		4,316	20700

10. Trimethyläther-gallussäure

Reinig. u. Trockn.: 2-mal. Umkrist. aus Wasser (1-mal mit Kohle); 56°/10; P_2O_5.

λ max	λ min	lg ε	ε
	236	3,238	1730
266		3,983	9620

11. Pyrogallol

Reinig. u. Trockn.: Sublimation 85—95°/Klebevakuum.
Einwaage[16]): 0,01436 g/1000 ccm

λ max	λ min	lg ε	ε
	246	1,722	53
266		2,898	790

[15]) Diese Verb. wurde mit dem UNICAM-Spektralphotometer vermessen.
[16]) Das Spektrum d. Pyrogallols ist stark konzentrationsabhängig.

(Abgeschlossen am 25. September 1954

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.